

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR DRIVE  
PALO ALTO, CALIF.

# Die Behandlung des Mammacarcinoms

Eine Untersuchung der Bedeutung von Strahlen-Therapie  
und eingeschränkter Radikaloperation unter Einbeziehung  
eines ausgesuchten Krankengutes der Chirurgischen Klinik  
Augsburg

HELMUT GESSNER







Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München  
Vorstand: Professor Dr.R.Zenker

und aus der Chirurgischen Klinik der Städtischen  
Krankenanstalten Augsburg

Vorstand: Dr.M.Mack

Die Behandlung des Mammacarcinoms.

Eine Untersuchung der Bedeutung von Strahlen-  
Therapie und eingeschränkter Radikaloperation  
unter Einbeziehung eines ausgesuchten Kranken-  
gutes der Chirurgischen Klinik Augsburg.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helmut G e b n e r

aus

Augsburg

1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. R. Zenker

Dekan: Professor Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 25.1.66

| <u>Inhaltsübersicht:</u>                                                                                 | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Einleitung                                                                                               | 1     |
| Anatomische und pathologische Vorbesprechung                                                             | 7     |
| Historischer Überblick                                                                                   | 14    |
| Die Formen der Zusatztherapie beim Mammacarcinom                                                         | 18    |
| Problematik der Einstufung nach Stadien                                                                  | 38    |
| Untersuchung des zugänglichen Krankengutes                                                               | 42    |
| 1) Altersverteilung                                                                                      | 43    |
| 2) Familienstand der Erkrankten                                                                          | 45    |
| 3) Stadienzugehörigkeit                                                                                  | 46    |
| 4) Dauer der Tumoranamnese                                                                               | 47    |
| 5) Histologie der untersuchten Fälle                                                                     | 49    |
| 6) Lokalisation der vorgefundenen Mammatumoren                                                           | 50    |
| Die operative Behandlung des Mammacarcinoms unter Berücksichtigung der an unserer Klinik geübten Methode | 52    |
| Operatives Vorgehen beim eigenen Krankengut                                                              | 56    |
| Das postoperative Armödem                                                                                | 62    |
| Bestrahlungsmethoden beim Mammacarcinom                                                                  | 69    |
| Die Röntgenmenolyse                                                                                      | 75    |
| Behandlungsschema                                                                                        | 79    |
| Ergebnisse der Nachuntersuchungen                                                                        | 80    |
| Zusammenfassung                                                                                          | 83    |
| Literaturnachweis                                                                                        | 88    |
| Lebenslauf                                                                                               |       |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40153516\\_0087](https://archive.org/details/IA40153516_0087)

In der vorliegenden Arbeit soll der Versuch unternommen werden, die Beobachtungen und Ergebnisse bei der Behandlung des Mammacarcinoms an einem ausgesuchten Krankengut der Chirurgischen Klinik Augsburg dahingehend zu verwerten, daß ein brauchbarer Beitrag zur derzeitigen Behandlung resultiert. Allein die Vielzahl derartiger Veröffentlichungen läßt erkennen, welche unterschiedlichen Beurteilungen die heute gebräuchlichen Behandlungsverfahren der Neubildungen der weiblichen Brustdrüse unterworfen sind. Es ist daher unerlässlich, daß im Rahmen einer solchen Besprechung auch die Erfahrungsberichte namhafter Autoren gewürdigt werden.

Während die Methoden eines chirurgischen Vorgehens heute nahezu perfektioniert sind und sich allgemein anerkannter anatomischer und pathologischer Tatsachen zu bedienen vermögen, bestehen aus rein chirurgischer Sicht lediglich unterschiedliche Auffassungen über den Umfang eines Eingriffes. Die sich ständig mehrenden Erkenntnisse der Radiologie und Endokrinologie haben in zunehmendem Maße zusätzliche Behandlungswege aufgezeigt, wie sie sich gerade bei der Behandlung des Mammacarcinoms erfolgreich erwiesen. Wenn auch weiterhin unbestritten bleibt, daß ein chirurgisches Angehen des Primärtumors und seiner durch Lymphbahnen vorgezeichneten Ausbreitung in die nächste Umgebung als Kernpunkt der Behandlung anzusehen ist, so sind die als Zusatztherapie ge-

eigneten Maßnahmen in ihrer Wertigkeit und ihres Anteiles am Behandlungserfolg umstritten, zumindest jedoch wenig einheitlich beurteilt.

Die bösartigen Neubildungen der weiblichen Brustdrüse lassen sich nur bedingt den Merkmalen anderer Geschwülste gleichsetzen, da eine auffällige Beziehung des Tumorstwachstums zum Hormonhaushalt, insbesondere im geschlechtsreifen Alter besteht. Es hat sich jedoch kein fester Ansatzpunkt dafür auffinden lassen, daß zum Beispiel im Falle der bösartigen Neubildungen eine beweisbare Einflußnahme in morphologischer Hinsicht zu erwarten ist. So ist auch der verschiedentlich ausgesprochene Verdacht, die Östrogene seien wegen ihrer Geschlechtsgebundenheit an der Entstehung des Brustdrüsenkrebses beteiligt, noch nicht eindeutig bestätigt worden. Entgegen dieser Annahme steht die Tatsache, daß es jenseits des geschlechtsreifen Alters ebenso zu bösartigen Neubildungen kommt, wobei lediglich hinsichtlich der Progredienz Unterschiede bestehen. Das häufig unter dem erhöhten Angebot von Follikelhormonen beobachtete aktive Tumorstwachstum erfährt anscheinend eine Stimulierung eben durch Follikelhormon, weshalb BUTENANDT (1) hierbei den Begriff einer bedingt karzinogenen Stoffgruppe brachte. Die Beziehungen des Endokriniums zum Schicksal des Tumorträgers werden im Zuge der folgenden Betrachtungen noch aufgeführt. Nach mehrjähriger Verwendung geschlechtsspezifischer Hormone innerhalb einer kombinierten Behandlung des Mammacarcinoms sind viele Zusammen-

hänge noch ungeklärt. Es mehren sich Bedenken gegenüber der sorglosen Anwendung endokriner Zusatzbehandlung, wenn nicht den jeweiligen hormonellen Abläufen Rechnung getragen wird. Darüber hinaus wird übereinstimmend zum Ausdruck gebracht, daß die Zeitspanne sogenannter Rezidivfreiheit durch Einbau der Hormontherapie verfälscht wird, indem Metastasen objektiv beeinflußt eine Ausheilung vortäuschen. Vielmehr kann oft nur eine temporäre Unterdrückung des Tumorwachstums angenommen werden. Die Anwendung der Strahlentherapie, der eine untestritten sehr wichtige Stellung neben der chirurgischen Behandlung oder als vordringliche Therapieform beim fortgeschrittenen Tumorleiden zuerkannt wird, erfährt im Laufe der folgenden Besprechungen eine entsprechende Würdigung. Über die Probleme des Mammacarcinoms hinaus sind die Zusammenhänge des Tumorgeschehens ganz allgemein so vielgestaltig und letztlich oft ungeklärt, daß es über den Rahmen dieser Arbeit hinausginge, wollte man nicht nur die bösartigen Neubildungen der weiblichen Brustdrüse in ihren Erscheinungs- und Verlaufsformen untersuchen. Vertieft man sich in die sehr umfangreiche Literatur, die Behandlungsprobleme des Mammacarcinoms zum Thema hat, so wird offenkundig, daß doch recht uneinheitliche Ansichten darüber bestehen, welche Behandlungswege sich neben den herkömmlichen in Form von Operation und Bestrahlung eignen und sinnvoll kombinieren lassen, um die Spanne der Rezidivfreiheit zu verlängern. Es wird in zahlreichen Beiträgen darauf hingewiesen, wie bedeutsam gerade

die Ausgangslage des Tumorträgers zu bewerten ist und wie sehr dadurch in zahlenmäßigen Statistiken eine Fehldeutung von Behandlungsergebnissen resultieren kann. Die Mängel und Fehleinschätzungen einer statistischen Auswertung spielen bei der Beurteilung einer Tumorerkrankung insbesondere, wenn eine unwiderlegte Abhängigkeit zum Hormonhaushalt anzunehmen ist, eine ungleich größere Rolle als bei anderen Erkrankungen. Sieht man von diesen Bedenken ab, so verdient die Problematik der bislang geübten Stadieneinteilungen besondere Beachtung. Bei statistischen Erhebungen anhand eines mehr oder minder großen Krankengutes wird der Prüfer vor die fast unlösbare Aufgabe gestellt, das Ausmaß eines stattgehabten Tumorbefalles zu überblicken, zu ermessen und einzuordnen in ein Schema, das eine ganz exakte Grenzziehung vorsieht. Geht es um die Beurteilung des Primärtumors selbst, so kann das Ausmaß des Tumors nach Lage, Umfang, Konsistenz und Verhalten gegenüber dem Nachbargewebe relativ objektiv und einheitlich ermittelt werden. Die exponierte Bildungsstätte erlaubt an sich schon gute Übersicht. Zielt jedoch die Fragestellung ab auf Ausläufer in die nähere oder weitere Umgebung oder soll gar Aussage gemacht werden über das Ausmaß von Abschwemmung und Absiedelung in bevorzugten, aber unzugänglichen Regionen, so beginnen sich bereits Ungenauigkeiten in der Stadiengebung abzuzeichnen. Es ist unbestritten, daß durch Hinzunahme der Röntgendiagnostik weitergehender Tumorbefall sich aufdecken läßt und zwar dann,

wenn sogenanntes Normalgewebe tumorspezifische Struktur- oder Kontrastveränderungen erkennen läßt. Gerade die Einführung der Mammographie in die Tumordiagnostik hat hier einen wesentlichen Beitrag durch Feststellung der Transparenzänderung geliefert. Selbst unter Einbeziehung der zellbiologischen und blutchemischen Untersuchungsmöglichkeiten bleibt noch eine Reihe von Faktoren unberücksichtigt, die erst das volle Ausmaß der Tumorerkrankung mitbestimmen. Somit haftet allen herkömmlichen Stadieneinteilungen der Makel der Ungenauigkeit und der unumgänglichen Fehleinschätzung an, wennes insbesondere um die Bewertung der Übergangsformen geht. Ganz unberücksichtigt bleibt dabei die biologische Verhaltensweise des maligne entarteten Gewebes und auch die Abwehrgröße des Tumorträgers. Für die an Mammacarcinom erkrankte Patientin gilt dies in besonderem Maße.

Überblickt man ein Krankengut, das sich aus scheinbar gleichartigen Krankheitsfällen zusammensetzt und von mehr als einem Untersucher durchmustert wurde, so zeigen sich bereits Unterschiede, die bei hoher Fallzahl den Hundertsatz an Fehlerbreite kaum beeinflussen. Zieht man jedoch Vergleiche zwischen Statistiken mit beschränktem Krankengut, so wird eine exakte Aussage naturgemäß weniger vertretbar sein. Weiterhin wird eine Stadieneinteilung, die sich auf klinische Daten, wie auf die Ergebnisse der Inspektion, der Palpation und der Röntgenuntersuchung wie auch auf beschränkte instrumentelle Hilfsmittel stützt anders zu beurteilen sein als eine Gruppie-

rung nach Stadien, wie sie dem Chirurgen nach Einsicht des ihm zugänglichen Gewebes oder gar nach Auswertung des histopathologischen Substrates ermöglicht wird. All diese Zusammenhänge beeinträchtigen das allseitige Vorhaben, gültige Richtlinien für die Einschätzung und Behandlung des Mammacarcinoms zu programmieren. Eingedenk dieser Unzulänglichkeiten soll dennoch der Versuch unternommen werden, nach den derzeit gebräuchlichen Methoden der Stadieneinordnung den Wert einer angestellten Therapie zu diskutieren.

### Anatomische und pathologische Vorbesprechung:

Die Milchdrüse ist ektodermaler Herkunft und wird im Verlauf der Milchleiste ausgebildet. Daraus erklärt sich auch das Vorkommen doppelter oder überzähliger Brustdrüsen. Das Auftreten einer sogenannten mamma aberrata ist somit eine phylogenetisch bedingte Erscheinung und nicht eine erfolgte Absiedelung versprengter Keime.

Von besonderem Interesse für therapeutische Maßnahmen ist die topographische Beziehung des Drüsenkörpers zu seiner näheren Umgebung und andererseits die Möglichkeit einer Verschleppung von Krebszellen auf vorgezeichneten Bahnen, dem Lymph- oder Blutweg. Ohne besondere Grenzziehung hat so der Drüsenkörper über das subcutane Gewebe Anschluß zur Haut und nach der Tiefe hin zur Pectoralisfaszie. Eine lymphogene Ausbreitung ist über den subareolären Lymphplexus möglich, der seinerseits mit den axillären Lymphknoten in Verbindung steht (2). Eine Abschwemmung aus den inneren Quadranten erfolgt vornehmlich durch die Thoraxwand zu den retrosternalen und mediastinalen Lymphknoten, wodurch eine Verschleppung in supraclaviculäre Lymphknoten ermöglicht wird. Lymphbahnen unter dem musculus pectoralis minor sind Hauptverbreitungsweg für Tumoren der äußeren Quadranten. Eine frühzeitige haematogene Ausbreitung muß angenommen werden, da in einem hohen Prozentsatz von histologischen Untersuchungen Tumoreinbrüche in das Venensystem festgestellt wurden. Hinsichtlich der Tumorlokalisation in der Brustdrüse zei-

gen sich auffällige Gesetzmäßigkeiten, die nach umfangreichen Statistiken annähernd gleich beurteilt werden. So entfallen auf den oberen, äußeren Quadranten 45 %, auf den oberen, inneren 12 %, auf den inneren, unteren 5 % und auf den unteren, äußeren Quadranten 8 %. Die Mamille wurde in 25 % der Fälle als Sitz des Primärtumors angesprochen, während der Rest sich auf Drüsenanlagen im Verlauf der Milchleiste bezog.

Die Verteilung auf linke und rechte Brustdrüse verhält sich nach zahlreichen Veröffentlichungen etwa wie 10:9. Ein bilaterales Auftreten des Mammacarcinoms, das früher als echter doppelter Primärtumor gedeutet wurde, sei nach neueren Erkenntnissen eine Metastasierung über nachweisbare Lymphbahnen, die jede Brustdrüse mit den axillären wie auch infra- und supraclaviculären Drüsen der Gegenseite in Verbindung brächten. Für diese Erklärung spreche die große Ähnlichkeit, die der Zweitumor im histologischen Bild aufweist, ganz besonders in Fällen frühzeitigen bilateralen Befalles. In fortgeschrittenen Stadien würde eine Aussaat über die tiefen, retrosternalen Lymphwege erfolgen (3). Um von einem echten Zweittumor sprechen zu können muß gesichert sein, daß der bilaterale Tumorbefall bei sonst vollkommener Metastasenfreiheit erfolgt oder daß nach dem Auftreten des Zweittumors im Anschluß an ein längeres freies Intervall es während eines weiteren Jahres bei Metastasenfreiheit geblieben ist. An der Heidelberger Klinik gelang es unter dieser Forderung bei 1200 Patienten 14

Fälle von einander unabhängigen Primärgeschwülsten herauszustellen. Prognostisch verhielten sich die letzteren wie das einseitige Mammacarcinom, während die als Metastase aufzufassenden Zweittumoren unabhängig von der Behandlung ungünstige Verlaufsformen zeigten (4).

Es ist augenfällig, in welchem hohem Maße die bösartigen Neubildungen der Brustdrüse Zugang zum regionären und damit zum weitverzweigten Lymphsystem des Schultergürtels und des Mediastinums haben. Dies ist ein Hauptgrund dafür, daß hier gelegene Tumoren zu sehr früher Metastasierung neigen. Daneben machen echte maligne Veränderungen oft erst spät Erscheinungen, da sie inmitten unterschiedlicher Konsistenzen der noch gesunden Brustdrüse verborgen bleiben. Dieser Umstand findet in der Literatur immer wieder Beachtung gerade in Hinblick auf die schon meist erfolgte Streuung, ohne von der klinischen Diagnostik erfaßbar zu sein. In diesem Zusammenhang wird weiterhin hervorgehoben, daß die Bestimmung der Verschleppungszeit, die klinisch erfaßbare Ausbreitung pro Zeiteinheit und zum Beispiel die Bevorzugung der axillären Drüsen für Prognose und Therapie ungleich bedeutsamer sind, als etwa die Tumorphistologie oder die anatomische Tumorausdehnung. Hierbei treten bereits die ersten Schwierigkeiten auf, wollte man bei der Stadienzuordnung allen Forderungen gerecht werden.

Das histopathologische Substrat variiert beim Brustkrebs vom hochdifferenzierten Adenocarcinom bis zum

zellulären anaplastischen Typ, wobei Zellbilder ein und desselben Tumors die verschiedenartigsten Formationen aufweisen können und damit eine exakte Klassifizierung mitunter erschweren. Die überwiegende Mehrzahl der Mammatumoren nimmt vom Epithel der Milchgänge Ausgang und kann als sogenannter Comedonentyp zu einer Anschoppung der Lumina durch Krebszellen führen. Vorwiegend bei jüngeren Krebsträgern könnten die vom Epithel der Drüsenläppchen ausgehenden Tumoren gefunden werden. In der klinischen Symptomatologie wird zugunsten einer besseren Übersicht eine produktive von einer schrumpfenden Form des Primärtumors unterschieden. Der produktive, mehr expansiv wachsende Tumor, die mehr ausgereiften epithelialen Formen des carcinoma solidum und des carcinoma adenomatosum neigen zu Größen- und Volumenzunahme der erkrankten Brust und lassen die Mamille tiefer treten. Die schrumpfende Form wird ungleich später einer exakten Palpation zugänglich, da der epithelzellärmere Tumor, der sogenannte Scirrhus infiltrativ wächst und erst bei Befall der retinaculae eine charakteristische Einziehung und Fältelung im Sinne der Orangenhaut bewirkt. Bei Ausbreitung des schrumpfenden Krebses auf Ausführungsgänge der Milchdrüse kommt es zur Retraktion der Mamille. Je nach Lokalisation des Tumors wird die Mamille eine zusätzliche exzentrische Verziehung erfahren. So wird im Schrifttum ein Hochstand der Mamille in 30% und eine Einziehung in 40% angegeben. Eine Sekretion

wurde in etwa 5%, davon mit blutigem Sekret in 3,9% der beobachteten Fälle genannt.

Unter den Sonderformen des Mammacarcinoms werden Paget-Carcinom, das Gallert-Carcinom und das Erysipelas carcinomatosum aufgeführt.

Von großem Interesse sind bei der Diagnosestellung die Zusammenhänge zwischen den so häufigen benignen Erkrankungen, die sich durch Konsistenzänderung, Sekretion und subjektives Beschwerdebild bemerkbar machen und den bereits als maligne anzusprechenden Veränderungen.

Zum Begriff der benignen Erkrankungen der Mamma haben BAGYO und Mitarbeiter eingehende Untersuchungen angestellt und in Anlehnung an andere Autoren folgende Unterteilung getroffen (5):

- 1) Entwicklungsanomalien; Hypertrophie, Hypoplasie.
- 2) Entzündungen
- 3) Mastopathien oder nach Benennung in der angelsächsischen Literatur Mammadysplasien
- 4) Benigne Geschwülste: a) mesenchymale Tumoren, b) Adenome, c) Fibroadenome und d) Papillome.

Unter den postentzündlichen Veränderungen, wie nach der puerperalen Mastitis oder nach spezifischen Entzündungen finden sich Fettnekrosen und resultierende Cystenbildungen als Folge traumatisierender Vorgänge. Im Schrifttum wird die Mastopathie vorwiegend mit Störungen im Gleichgewicht Follikel - und Corpus luteum-Hormon in Zusammenhang gebracht, wobei auch jene Vorgänge erwähnt werden, die zu einer relativen Senkung des Pro-

gesteronspiegels führen. Die vom Gerüstbindegewebe ausgehenden Tumoren unterliegen keinen hormonellen Schwankungen. Es gehören hierzu Fibrome, Lipome, Myxome, Haemangiome, Lymphangiome und Chondrome. Verfasser empfehlen im Falle nachgewiesener chronischer mastopathischer Veränderungen die Operation. RUEFF kommt anlässlich einer Besprechung der gutartigen Mammatumoren zu der Feststellung, daß man als sogenannte Präkanzerose nur die proliferierende Form der Mastopathia chronica cystica verstehen dürfe. Wie auch bei der blutenden Mamma sei hier die Mastektomie angezeigt, ebenso wie bei Entstehung multipler Tumoren im Gefolge der Mastopathia chronica durch wiederholte Probeexstirpationen (6). Zur Diagnosefindung werden die Saugpunktion und die Röntgenuntersuchung der Brustdrüse als wertvolle, ergänzende Untersuchungsmethoden hervorgehoben.

Daß die chronische Mastopathie häufig als Praecancerose angesprochen wird, machen besonders die zellmorphologischen Besonderheiten verständlich. Auch wenn die sicheren Zeichen der Malignität, wie invasives Wachstum, irreversible Heterolyse und irreversible Atypie fehlen, so deuten der Differenzierungsmangel der Zellen und die Atypie der Zellbestandteile doch auf eine beachtliche Störung der zelligen Formation hin. Für diese Grenzfälle wurden daher auch Bezeichnungen, wie Carcinoma in situ, Carcinoma incipiens, nicht infiltrierendes, potentielles Carcinom oder intraepitheliales Carcinom geprägt (7). Vergesellschaftet mit diesen Grenzfällen

findet sich häufig der sogenannte Sinuskatarrh regionärer Lymphknoten, der ja auch beim beginnenden Carcinom aufgefunden wird.

Sieht man sich also einem zellmorphologischen Wandel gegenübergestellt, der im weiteren Sinne ein Carcinom in statu nascendi vermuten läßt, drängt sich die Diskussion auf, ob nicht durch frühzeitiges Einsetzen der Strahlentherapie dem feingeweblichen Umbau Einhalt geboten werden könnte. Es liegen über den Wert einer derartigen Präventivbestrahlung keine überzeugenden Berichte vor. Im Gegenteil, es wird verschiedentlich davor gewarnt, Röntgenstrahlen selbst in kleiner Dosierung heranzubringen, da feinere histologische Unterscheidungsmerkmale dadurch entwertet werden. Aufquellungen, Vakuolenbildungen, Zerfallerscheinungen der Kerne, Chromatinverklumpungen und andere zelluläre Auswirkungen vermögen nach Vorbestrahlung der sogenannten Übergangsformen, insbesondere beim wenig differenzierten Carcinom die Diagnosebreite zu verschieben. Angesichts dieser Problematik stimmen zahlreiche Autoren darin überein, daß der Mastektomie als primärer Maßnahme der Vorrang zu geben ist, noch mehr, als in derartigen Fällen erfahrungsgemäß eine axilläre Drüsenbeteiligung auszuschließen ist.

### Historischer Überblick.

Vor Einführung der Röntgenstrahlen in die praktische Medizin, mußte sich die Behandlung von bösartigen Neubildungen der Brustdrüse fast ausschließlich auf chirurgische Maßnahmen beschränken. Bereits im Altertum wurden operative Eingriffe ausgeführt, die sich um die Entfernung der erkrankten Brust bemühten. Diesen Eingriffen waren jedoch nur Teilerfolge beschieden, da die Probleme der Blutstillung und der Asepsis damals noch eine übergeordnete Rolle spielten. Darüber hinaus zielte ein derartiges Vorgehen in erster Linie auf die Entfernung des bereits offensichtlichen Tumors ab, ohne daß dabei zytologische Zusammenhänge Beachtung finden konnten.

HOFMEISTER beschäftigte sich mit Veröffentlichungen, die auf das 17. Jahrhundert zurückreichen und in denen mehr noch von Dichtern und Malern die Rede ist. So wurde der Krebs als die Krankheit oder "leibsgebrästen so man den krebs nennet" beschrieben, während sich Maler wie de Hooghe um frühe Illustrationen nicht nur des Tumorge-schehens, sondern auch der seinerzeit geübten Behandlungsweise verdient gemacht haben (8). Ob nun von HEISTER (1683 - 1758), von VAN HOORNE (1621 - 1670) oder von dem Holländer TABOR berichtet wird, es wurde dem operativen Vorgehen stets das Bestreben übergeordnet, eine möglichst vollständige Entfernung der Brustdrüse zu erreichen. Es sind Empfehlungen überliefert, wie ein Abheben des Drüsenkörpers von der Unterlage, sei es durch Unterfahren

oder Abschnüren erreicht werden könne. In seiner Chirurgie von 1763 hatte HEISTER bereits darauf hingewiesen, daß eine Ablatio nur sinnvoll sei, wenn damit auch die Gewähr für die restlose Entfernung gegeben sei. Anderenfalls solle man lieber dem Tumorträger die Qualen ersparen, da das Leiden dann ohnedies seinen fatalen Fortgang nehme. Sieht man davon ab, daß den Chirurgen der damaligen Zeit das Unvermögen zur Analgesie zu strenger Indikationsstellung bewog, so ist dennoch augenfällig, daß man den begrenzten Wert der Operation beim fortgeschrittenen Carcinom erkannt hatte. Daß man schon damals von einer Heilung gesprochen hat, geht daraus hervor, daß der Augsburger Wundarzt CASPAR REISS 1739 unter acht behandelten Fällen von Brusttumoren bei drei Frauen eine Überlebenszeit von 5 Jahren erreichen konnte (8). Grundlagen für ein zielgerichtetes operatives Vorgehen, wie sie wegweisend für alle nachfolgenden publizierten Techniken werden sollten, wurden erst Anfang des 19. Jahrhunderts geschaffen. Genauere erste Anleitungen gehen auf BENJAMIN BELL, 1804 zurück, der neben der Entfernung der bereits erkrankten Brust auch eine grundsätzliche Ausräumung der Achselhöhle forderte, wie später auch VOLKMANN, COOPER, KÜSTER und GUSSBAUER. Die oft schon im frühen Stadium aufgefundene Metastasierung beim Mammacarcinom in nahe Lymphbahnen, Eingeweide und das Skelettsystem veranlaßte dann eine Ausdehnung des Eingriffes auf verdächtige Abflußwege. Kurz vor der Jahrhundertwende forderten MEYER und ROTTER, daß eine opti-

male Sicherheit aus chirurgischer Sicht nur gegeben sei, wenn neben der Entfernung des Brustdrüsenkörpers mit bedeckender Haut und des perimammären Fettgewebes im Gesunden auch die musculi pectorales major et minor einschließlich der axillären und infraclaviculären Drüsen ausgeräumt werden. Eine Erweiterung dieser klassischen Radikaloperation wurde von KOCHER, HALSTEDT und HELFERICH für notwendig erachtet und die zusätzliche Entfernung der supraclaviculär gelegenen Drüsen gefordert, da diese Lymphbahnen gleichsam eine Schwelle vor Abschwemmung von Krebszellen in den Gesamtorganismus darstellten. In dieser Absicht gingen andere Autoren, wie WANGENSTEEN so weit, auch die Ausräumung der parasternalen und der seitlich der Mammariagefäße verlaufenden Lymphbahnen vorzuschlagen, wozu temporäre Clavicula- und Sternumspaltung wie auch Resektion der 1. Rippe empfohlen werden. Auch wenn diese erweiterten radikalen Methoden eine bestmögliche Entfernung bereits carcinomatösen Gewebes anstreben, so erhebt sich dennoch die Frage, ob man angesichts der hohen Wahrscheinlichkeit, daß bereits Fernmetastasen gesetzt sind, die Risiken des Eingriffes eingehen darf. Die Komplikationen in diesem Zusammenhang beziehen sich auf Eröffnung der Pleurahöhle, auf Luftembolien und Thrombosierung mechanisch angegangener Venen. Der Anteil der Komplikationen wird sehr verschieden mitgeteilt. Nach WANKE, der bereits beim Stadium I ein Befallensein des Mammarialymphstranges in 25 % der Fälle festgestellt hatte, sei das Operationsrisiko nicht höher

als bei der klassischen Radikaloperation gelegen (9). Andere Autoren reduzieren das Operationsrisiko derart, daß sie erst bei positivem histologischen Befund der in kleinen Portionen entnommenen Proben aus dem Mammariallymphstrang, den Intercostalräumen und der Supraclaviculargrube die erweiterte Radikaloperation durchführen. Bei Durchsicht der reichhaltigen und teilweise widersprüchlichen Literatur wird häufig darauf hingewiesen, daß das chirurgische Vorgehen in solchen Stadien mit fraglicher Fernmetastasierung eine gesteigerte Mobilisierung bestehender Zellnester auslösen könne. Nach Ansicht der Röntgenologen wäre hier im Zuge einer Vorbestrahlung zumindest mit einem dämmenden Effekt zu rechnen. Dies gelte auch für die Operation im Frühstadium, wo ungewiß bleibt, in welchem Ausmaß eine Aussaat bereits stattgefunden hat.

Unbestritten ist, daß ein optimaler Heilungseffekt oder eine optimale Zeitspanne der Rezidivfreiheit nur erzielt werden kann, wenn nach bestmöglicher Einordnung des Tumors die Aussichten des chirurgischen Eingriffes mit den Möglichkeiten der Strahlentherapie sorgsam abgewogen werden. Eine zusätzliche kombinierte Therapie mit Geschlechtshormonen, mit anabolen Wirkstoffen oder mit Zytostatika ist nach übereinstimmender Aussage fast aller, dahingehend prüfender Autoren sinnvoll. Auf die Zusatztherapie wird im Laufe der Untersuchung noch im einzelnen eingegangen.

### Die Formen der Zusatztherapie beim Mammacarcinom.

Nach übereinstimmenden Erfahrungen gelingt es beim Mammacarcinom durch eine Reihe von zusätzlichen Therapie-  
maßnahmen eindeutige Erfolge zu erzielen. Diese Beobach-  
tung konnte bei anderen gynäkologischen Karzinomen nicht  
gemacht werden. Obwohl diese zu besprechenden Behand-  
lungsmethoden auch als alleinige Behandlung zum Beispiel  
beim fortgeschrittenen Mammacarcinom Eingang fanden, han-  
delt es sich doch in erster Linie um Palliativverfolge.  
Weiterhin bleibt unbestritten, daß Operation und Bestrah-  
lung, wo immer sie erfolgversprechend erscheinen, zuerst  
zur Anwendung kommen sollten. Die sinnvolle Anwendung  
einer Zusatzbehandlung oder kombinierten Behandlung rich-  
tet sich nach dem Stadium der Tumorausdehnung und nicht  
zuletzt nach dem Lebensalter der Tumorträgerin. Erst wenn  
die Erfolgsaussichten der herkömmlichen Therapie schwin-  
den, kommt die Hormontherapie zur Anwendung oder auch  
dann, wenn die körpereigenen hormonellen Vorgänge eine  
Einflußnahme auf das Endokrinium von außen ratsam er-  
scheinen lassen. Es ist dabei nicht zu erwarten, daß  
eine direkte Einwirkung auf den Tumor erfolgt, sondern  
daß vielmehr auf indirektem Wege die Situation des Tu-  
morträgers dahingehend verändert wird, daß ein dem Tu-  
morrowachstum günstiges Milieu sinnvoll beeinträchtigt  
wird. Die Verabfolgung gegengeschlechtlicher, somit  
männlicher Sexualhormone löst eine Reihe komplexer, im  
einzelnen noch ungenügend bekannter Mechanismen aus,

bei denen die Einschränkung der Hormonproduktion auf dem Wege über eine Hypophysenhemmung im Vordergrund steht. Histologische Untersuchungen haben ergeben, daß unter der Hormontherapie bei Weichteiltumoren bindegewebige Sprossungen entstehen können, denen man die Eigenschaft zuschreibt, Zellnester einzukesseln und damit dem Wachstum eine gewisse Schranke aufzuerlegen (10). Weiterhin besitzen Hormone und dabei besonders Androgene die Eigenschaft, auf osteolytische Prozesse stabilisierend einzuwirken in der Weise, daß osteoklastische Vorgänge in osteoplastische übergeführt werden können. Derartige Umbauvorgänge sind durch Verminderung der anfangs erhöhten Kalziumausscheidung, durch Erhöhung der Serumphosphatasen und nicht zuletzt durch röntgenologische Merkmale nach einer längeren Zeitspanne zu überwachen (11). Diese Besonderheiten sind, wie gesagt, nicht im Sinne einer kanzerogenen Wirkung der Sexualhormone zu deuten, sondern sie sind vielmehr so aufzufassen, daß der Organismus in die Lage versetzt wird, auf tumoröse Veränderungen an den Weichteilen und am Skelett entsprechend gegenregulatorisch einzuwirken. Das gilt auch für den stoffwechselgestörten Organismus allein schon durch die Fähigkeit der Sexualhormone, eine anabole Wirkung zu entfalten, wenn Retention von Eiweiß, Kochsalz, Phosphor und Kalzium gefordert wird (12). Ein weiterer therapeutischer Effekt beim Krebskranken, besonders im fortgeschrittenen Stadium ist in einer Änderung der Stimmungslage im Zuge einer psychischen Stimu-

lierung zu erwarten. Den Androgenen wird außerdem eine unterstützende Wirkung bei der Erythropoese zugeschrieben.

Zum Zeitpunkt der Geschlechtsreife der Frau steht der Organismus unter dem Einflußbereich der Follikelhormone, die insbesondere die Proliferationsvorgänge im Brustdrüsengewebe begünstigend steuern. Da jegliche Gewebsproliferation einem Krebsleiden Vorschub leisten kann, scheint hier eine hormonelle Beeinflussung sinnvoll zu sein, die gerade jene aktivierenden Sexualhormone auszuschalten versucht. Diese Auffassung wird noch bestärkt durch die Erfahrung, daß dem Brustdrüsenkrebs bis zu einem gewissen Grad eine hormonelle Steuerbarkeit anhaftet. Sein Wachstum kann durch Hormonapplikation sowohl gehemmt als auch gefördert werden. Bei der Frage nach dem Wirkungsmechanismus einer solchen Hormonabhängigkeit des Brustdrüsenkrebses wird erwähnt, daß die biologisch entarteten Krebszellen noch große Ähnlichkeit zum gesunden Gewebe aufweisen und somit unter Umständen durch gleichartige hormonelle Stimulatoren beeinflußt werden könnten.

Verschiedentlich wurden die Östrogene angeschuldigt, an der Entstehung des Krebsleidens beteiligt zu sein (13). Daß es sich bei den Östrogenen nicht um kanzerogene Substanzen im echten Sinne handeln kann zeigt die Tatsache, daß der Brustkrebs nicht nur im geschlechtsreifen Alter, sondern über das 35. Lebensjahr hinaus auch jenseits der Menopause auftritt. Außerdem gelang es im Tierversuch

nicht, das Tumorstadium bei Versuchstieren durch Östrogengaben zu beschleunigen. Auffälligerweise gelingt eine Tumorstadium durch Verabreichung von Östrogenen jenseits der Menopause.

Zur Feststellung der Einflußnahme von Östrogenen und Androgenen wurden an der Chirurgischen Klinik Bukarest interessante Untersuchungen durchgeführt (14). Die unter aseptischen Kautelen intraoperativ aus Mammatumoren entnommenen Gewebepartikel wurden auf Nährböden ausgesät, die aus Hühnerplasma, Embryosaft, Schilddrüsenhormon und Penicillin bestanden. Die in der Gewebekultur angegangenen und sich entwickelnden Krebszellen verloren ihr morphologisches Aussehen und glichen einander ohne Rücksicht auf den Ausgangszelltyp. Diese Eigentümlichkeit führt zu der Frage, inwieweit der Organismus den Stoffwechsel und die Formgestaltung der Zelle beeinflussen kann. Es zeigten sich jedoch Unterschiede hinsichtlich der Wachstumsgeschwindigkeit und der Eindringungskraft in Kontaktkulturen je nach dem Geschwulsttyp. Bei anderen Untersuchungen wurden den oben angegebenen Nährböden Aufschwemmungen von Follikulin oder Testosteron zugegeben. Unter dem Einfluß von Follikulin waren bereits in den ersten 48 Stunden der Einwirkungsdauer bei allen Tests Wachstumsbeschleunigungen festzustellen, während die vergleichenden Untersuchungen mit Testosteron sowohl Hemmung wie auch Beschleunigung erkennen ließen. Diese Untersuchungen stimmen auch überein mit den klinischen Beobachtungen, nach denen in der postoperativen

Phase unter Testosteron sowohl eine hemmende als auch eine anregende Wirkung resultieren kann. Bemerkenswert ist das Ergebnis, daß die bei vorbestrahlten Tumoren weniger ausgeprägt beobachteten Wachstumssprossungen unter dem Einfluß von Follikulin einen ungleich stärkeren Anstieg nahmen, als es bei nicht vorbehandelten Tumoren zu erkennen war.

Unter den Behandlungsmechanismen, die auf einen wirksamen Eingriff in das Endokrinium abzielen, unterscheidet man einmal Maßnahmen, die eine zweckentsprechende isolierte Hormonverarmung des Organismus zur Folge haben und zum anderen jene, die eine Vermehrung eines bestimmten Hormones bewirken sollen. Zum Zwecke der gezielten Hormonverarmung hat SCHINZINGER bereits um die Jahrhundertwende die Kastration der Frau durchgeführt und propagiert (15). So wurden seinerzeit wie auch im Laufe der folgenden Jahrzehnte Erfolgsquoten bis zu 40 % der behandelten Fälle angegeben. Verschiedentlich wird aber darauf hingewiesen, daß die Menolyse nicht nur bei regelmäßig menstruierenden Frauen, sondern auch jenseits der Menopause angezeigt ist, solange jedenfalls, als mit einer Tätigkeit der Ovarien gerechnet werden kann. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Feststellung, daß bei einer beachtlichen Zahl von Fällen im Stadium I bereits Metastasen in den Ovarien nachzuweisen waren, eine Beobachtung, die besonders von der Heidelberger Klinik gestützt wird. Man steht deshalb auf dem Standpunkt, daß die Röntgenmenolyse wohl dem Überhang der

Follikelhormone begegnet, nicht aber bei der zur Kastration verabfolgten Dosierung auf den Streutumor einzuwirken vermag (16). Es wird deshalb die Ovariectomie oder zumindest die Anwendung der vollen Tumordosis gefordert. Darüber hinaus wurde festgestellt, daß durch Lageanomalien der Ovarien bei der angestrebten Röntgenmenolyse kein absolut sicheres Resultat zu erzielen sei und daß eine Versagerquote von etwa 15 % anzunehmen ist (17, 18).

Über den einzuschlagenden Weg zur Menolyse bei jüngeren Frauen gehen die Meinungen auseinander. Während ein Großteil der Autoren sich gerade wegen der schon im Frühstadium vorgefundenen Metastasen in den Ovarien für eine grundsätzliche operative Ausschaltung der Ovarien ausspricht (19), seien nach anderen Auffassungen die Röntgenmenolyse und die gleichzeitige kontrase sexuelle Medikation zur Vermeidung gesteigerter Östrogenproduktion seitens der Nebennieren ausreichend. Nur für schwere, fortgeschrittene Fälle hält zum Beispiel KIRCHHOFF die operative Kastration für angezeigt (20). Man argumentiert bei der Röntgenmenolyse damit, daß dieses Vorgehen weit ungefährlicher und weniger eingreifend und daß weiterhin der Prozentsatz an tatsächlich nachgewiesenen Frühmetastasen der Ovarien sehr gering seien. Nach einer sehr eingehenden Arbeit über die Erfolgsaussichten einer sich allein auf hormonelle Maßnahmen stützenden Therapie von 260 inoperablen Patienten mit Mammacarcinom kommt HORNYKIEWYTSCH zu der Ansicht, daß es gelingt, die endokrine Situation

wesentlich zu beeinflussen, nicht aber die Autonomie des Tumors letztlich zu brechen (21). Eine klinische Besserung dürfe lediglich anzeigen, daß eine Verminderung der Beschwerden, eine Hebung des Allgemeinzustandes und ein Stillstand oder ein temporärer Rückgang organischer Veränderungen zu erreichen sind. Beide Methoden zur Ausschaltung der ovariellen Hormonproduktion ließen annähernd gleiches funktionelles Ergebnis erwarten. Lediglich die Zeitspannen bis zur Unterbindung von zyklusgebundenen Follikelhormonschwankungen seien bedeutsam und betragen bei der Röntgenmenolyse etwa 3 Monate, ehe das ganze Ovar nach Atrophie der Zellformationen in einen indifferenten Körper umgewandelt ist. Die in jedem Falle verbleibende Östrogenproduktion durch Adrenalektomie auszuschalten, wird vom Autor wegen des zu großen operativen Risikos abgelehnt, zumal der Tumorträger dadurch zusätzlich zum Addison-Kranken gemacht werde. Vor Beginn einer Androgen- oder Östrogenbehandlung müsse sorgfältig erwogen werden, in welchem Milieu der Tumor entstand. Die Ursache für die empirisch aufgefundene, mitunter günstige Einwirkung der Östrogene bei Frauen über 60 Jahren wird darin gesehen, daß Krebsmetastasen, die in mehr androgendeterminiertem Milieu entstanden und gewachsen sind, durch Umstellung der Gesamtsituation zur östrogenen Seite gehemmt werden. Durch diesen Mechanismus kann auch erklärt werden, daß unter hormoneller Behandlung vorhandene Metastasen objektiv sich zurückbilden, während gleichzeitig neue aufschießen. Das bedeutet folgerichtig:

Hemmung des Wachstums bei Umstellung des endokrinen Milieus, Adaptation des Tumors an die veränderte Situation und erneutes Wachstum. Werden die Erfolge der Kastration diskutiert, so taucht immer wieder die Fragestellung auf, inwieweit ist der Wert einer prophylaktischen und einer therapeutischen Kastration zu bewerten. Größer angelegte Untersuchungen haben gezeigt, daß von der prophylaktischen, meist durch Strahlen durchgeführten Kastration das Intervall zwischen Erstbehandlung und Manifestation einer Wiedererkrankung verlängert wurde (22,23). Die Verhinderung eines Rezidives oder der Metastasierung darf nicht erwartet werden, vielmehr jedoch, daß der Zeitpunkt der Wiedererkrankung hinausgeschoben wird. Nach PATERSON (22) können die Aussichten auf 5-Jahres-Heilung dank der prophylaktischen Kastration um etwa 9 % gesteigert werden. Daraus ergibt sich ein weiteres ethisches Problem insoferne, als es angesichts der im Endeffekt unsicheren Besserungsaussicht verantwortet werden muß, der Tumorträgerin neben der enormen psychischen Belastung, wie sie die Mastektomie allein schon mit sich bringt, noch die Auswirkungen einer vorzeitigen Kastration aufzubürden (24). Darüber hinaus ist nicht vorherzusehen, inwieweit die Kastration schadet, sei es durch Propagation oder durch andere somatische Folgen. Ein weiterer Gesichtspunkt, die prophylaktische Kastration kritisch zu beurteilen, ist die Tatsache, daß eine spätere Beurteilung der Hormonabhängigkeit von Metastasen in Wegfall kommt.

Die Tatsache, daß Eingriffe in das Endokrinium überhaupt eine Beeinflussung des Tumorwachstums ermöglichen, führt hin zu der Feststellung, daß ein Krebs nicht absolut autonom ist, sondern gewisse Eigenschaften seines Muttergewebes beibehalten kann. Andererseits können Krebszellen ebenso wie die Zellen des Muttergewebes durch physiologische, das heißt qualitativ und quantitativ normale Hormone im Organismus beeinflußt werden (25). Da etwa 55 % bis 60 % aller Brustkrebse hormonabhängig seien, erscheinen endokrine Zusatztherapien bei dieser Gruppe besonders erstrebenswert. Die frühere Auffassung, daß ein direkter Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad und der Hormonabhängigkeit bestünde, konnte nach neueren Untersuchungen nicht bestätigt werden. Möglichkeiten zur Bestimmung der Hormonempfindlichkeit bieten einmal die Reaktionen des Krebses auf endokrine Therapie und zum anderen jene Verhaltensweisen, wie sie sich besonders beim metastasierenden Mammacarcinom an der Änderung der Kalziumausscheidung, an der Beeinflussung der Enzymaktivitäten und an den klinischen und röntgenologischen Besonderheiten ablesen lassen. Will man sich anhand der Ausscheidung, zum Beispiel von Kalzium Rückschlüsse auf den Stoffwechsel anorganischer Substanzen erlauben, so müßte die Frage der Bilanz sehr exakt geklärt sein. Notwendig ist eine Prüfung, inwieweit schon beim Gesunden die Ausscheidungskurven für Kalzium etwa bei längerer kalziumfreier Diät beeinflußt werden. So hat SCHERMULY nach eingehender Prüfung eines umfangreichen Patienten-

materiales mit Knochenmetastasen dargelegt, daß man von einem positiven Follikelhormontest dann sprechen könne, wenn es nach Follikelhormongaben - in seinem Fall Östradiolbutyrylacetat 2 x 2,5 mg/die - zu einem Anstieg der Kalziumwerte in Serum und Urin kommt, die alkalische Phosphatase abfällt und stärkere Schmerzen resultieren. Der wahrscheinlich positive Test müsse sich auf den Nachweis einzelner dieser Hauptsymptome stützen. Eine sehr interessante Besprechung geht dahin, ob die positive oder wahrscheinlich positive Follikelhormon-Abhängigkeit in einem direkten Zusammenhang mit der Histologie des betreffenden Tumors steht. Während HUGGINS (26) annimmt, daß Adenocarcinome immer follikelhormonabhängig seien, glauben andere Autoren, unter den wahrscheinlich oder sicher FH-abhängigen Tumoren gleichermaßen Carcinome vom soliden und scirrhösen Typ gesehen zu haben (27). Da sich darüber hinaus innerhalb eines Tumors verschiedenartige feingewebliche Strukturen auffinden lassen, werde die Beurteilung der Hormonabhängigkeit unsicher. Schließlich genüge eine einfache Probeexcision nicht, sich ein klares Bild über die Histologie des Tumors zu vermitteln.

Nach Ausfall oder bei Funktionsruhe der Ovarien, also in einem Zustand, wie er jenseits der Menopause oder vor der Pubertät besteht, ist mit einer gesteigerten Östrogenproduktion seitens der vikariierend ansprechenden Nebenniere zu rechnen (16). Zur Ausschaltung dieser weitergehenden Östrogenproduktion, die besonders bei Patienten

im Stadium III und IV angestrebt wird, hat HUGGINS erstmalig 1945 die operative totale Ausschaltung der Nebennierenrinde vorgenommen und konnte, wie auch später NISSEN (28) und BAUER (13) günstige Remissionen in bis zu 50 % der Fälle verzeichnen. Es kämen dafür jedoch nur Patienten im Alter zwischen 40 und 65 in Frage, die sich im Stadium der Fernmetastasierung befänden und bei denen die Ovariectomie bereits durchgeführt und eine Hormontherapie begonnen wurde. Darüber hinaus müsse die Mastektomie wenigstens 1 Jahr zurückliegen, da bei schnellerem Wachstum des Tumors jegliche hormonelle Beeinflussung frustriert bliebe. Zur Abwendung der unterschiedlich hoch genannten Operationsrisiken bei der Adrenalectomie hat NISSEN-MEYER die medikamentöse Adrenalectomie in Kombination mit der chirurgischen Kastration eingeführt (29). Die Patienten erhielten 85 mg Cortison oder 25 mg Prednisolon täglich, wobei eine ausreichende Hemmung der NNR-Funktion erreicht wurde. Nach Mitteilung einer bedeutenden Klinik eigne sich Dexamethason besser, da es stärker bremsend auf die adrenokortikotrope Funktion des Hypophysenvorderlappens einwirke (25). So wird an der chirurgischen Klinik der Universität derart verfahren, daß bei Vorliegen von Fernmetastasen oder Rezidivbefunden bei Patienten bis zu 70 Jahren Dexamethason in einer Dosierung von 2,5 - 3 mg täglich in Kombination mit Anabolika verabreicht wird. Von der operativen Adrenalectomie wird Abstand genommen.

Zur Prüfung der Einflußnahme einer ausschließlichen Zusatz-

therapie mit Nebennierenrindensteroiden auf disseminierte Metastasen beim Mammacarcinom haben SHERLOCK und HARTMANN vergleichende Untersuchungen zu den Ergebnissen der kombinierten Behandlung mit Adrenalektomie und Hypophysektomie angestellt. Es zeigte sich dabei, daß unter beiden Verfahren es gleichermaßen zur Vermehrung von Tochtergeschwülsten der Weichteile und Organe kam (30). Anhand eines sehr umfangreichen Krankengutes der Universität in Jackson wird neben Vorschlägen zur operativen Indikation die Ansicht vertreten, daß die Anwendung der Östrogene nur bei Frauen zu empfehlen sei, die sich mindestens 4 Jahre jenseits der Menopause befinden und die eine Östrogenaktivität im Cervikalsmear vermissen lassen. Die Bewertung der Adrenalektomie und Hypophysektomie wird im Rahmen der Besprechung von dem damit einzugehenden Operationsrisiko abhängig gemacht, noch mehr, als die Ergebnisse der operativen und chemischen Adrenalektomie keine signifikanten Unterschiede aufzuzeigen vermochten (31). Entgegen der sonst vorherrschenden Meinung vertritt HELMAN die Ansicht, daß die Hormontherapie bereits in frühen Stadien einzusetzen hätte und empfiehlt so für das Stadium I die bilaterale Oophorektomie, für Stadium II die Androgentherapie, für Stadium III die bilaterale totale Adrenalektomie und Hypophysektomie und für Stadium IV Cortisone und schließlich Thyroidextrakte, wenn auf andere Hormonmedikation nicht angesprochen wurde (32). Auffallend war die Beobachtung an den geprüften 250 Fällen, nach der Frauen, die sich eben schon in der Menopau-

se befinden, stärker auf die Hormontbehandlung anzusprechen scheinen als jene, die absolut prae- oder postklimakterisch sind. Zur Östrogenbehandlung in der Praemenopause wird von KENNEDY berichtet, daß in diesem Lebensalter des Tumorträgers von einer möglichen Stimulierung des Tumorwachstums gesprochen werden kann, auch wenn es in einer überwiegenden Anzahl der Fälle zu subjektiver und objektiver Besserung des Tumorwachstums gekommen war (33). Ein sehr umfangreicher Bericht liegt aus den USA über die Erfolge einer Zusatztherapie mit Androgenen und Östrogenen vor. Die Statistik der A.M.A. anhand eines Zahlenmaterials von 944 hat deshalb besonderes Gewicht, weil die Auswertung nach ganz konkreten einheitlichen Gesichtspunkten vorgenommen wurde. Während durch Androgene vor und nach der Menopause objektive Remissionen in 20 % beziehungsweise 21 % erreicht wurden, waren Östrogene nur jenseits der Menopause wirksam. Ein Maximum der Wirksamkeit östrogener Substanzen wurde vor allem im Zeitraum von 4 bis 8 Jahren nach der Menopause gesehen und ein Prozentsatz von 38 % gegenüber 27 % bei Androgenen ermittelt. Nach diesem Ergebnis des Committee on Breast Cancer der American Medical Association wird die Behandlung mit Östrogenen vom 4. Jahr nach Menopause an als die Therapie der Wahl angesehen (34). Nach einem präzise detaillierten Erfahrungsbericht aus Ungarn über die Behandlungsergebnisse bei 327 Fällen mit hormoneller Zusatztherapie werden Vorteile der Behandlung mit Prednisolon in Kombination mit Androgenen herausgestellt, wäh-

rend Versuchsreihen mit Östrogenen und Androgenen allein oder in Kombination keine wesentlichen Unterschiede erkennen ließen. Behandelt wurden ausschließlich inkurable Fälle von Mammacarcinom (35).

Die Anwendbarkeit all dieser Zusatztherapien stützt sich auf Erfahrungen, die im Gefolge eines Eingriffes in das Endokrinium gesammelt werden konnten. Ob nun etwa die Östrogene eine besondere krebsstimulierende Wirkung besitzen oder ob das therapeutische Prinzip letztlich unspezifisch sei und es auf eine radikale, wohl gezielte endokrine Umstimmung des Gewebes und des Organismus ankomme, ist zur Stunde noch unklar. Auffallend ist dabei jedoch, daß auch von der Ausschaltung der Hypophyse eine weitere günstige Form der Zusatztherapie erwartet werden darf. Es ist in diesem Zusammenhang angezeigt, die Bedeutung der Hypophyse, als dem integrierenden Organ für alle Formen der endokrinen Therapie bei Mammacarcinom herauszustellen. Die Keimdrüsenfunktion unterliegt einem hormonal-nervösen Regulationsmechanismus, der die Steroidhormonbildung steuert und den Organismus vor Über- oder Unterproduktion schützt. Die Steuerung obliegt dem Zwischenhirnsystem und dem Hypophysenvorderlappen, die jeweils in ihrem Funktionsausmaß von den peripheren Drüsen abhängig sind. So ist es erklärlich, daß ein Nachlassen oder Wegfall der HVL-Funktion zur Atrophie peripherer Drüsen führt. Bezogen auf die Keimdrüsentätigkeit bedeutet dieser Vorgang ein zeitlich gesehen unterschiedliches Verhalten. In der polyfollikulinen Phase werden noch menstruationsähnliche Blutungen unterhalten,

die nicht sekretorisch umgewandeltem Endometrium entstammen, sondern als sogenannte Entzugsblutungen angesprochen werden können. Sie treten somit dann auf, wenn die Follikelhormonbildung nachläßt und eine zyklische Follikelbildung unterbleibt. Ein Versiegen der Östrogenproduktion unterbindet die Stimulierung des Endometriums und die echte Menopause folgt.

Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem reagiert auf den verminderten Sexualhormonspiegel mit Überfunktion und leitet die hypergonadotrope Phase ein. Die Dysfunktion des Zwischenhirnes führt vornehmlich zur Ausschüttung von Follikelreifungshormon aus dem HVL und es kann gleichzeitig thyreotropes Hormon vermehrt ausgeschwemmt werden. In jedem Fall ist das übergeordnete Zentrum bemüht, durch reaktive Funktionssteigerung den Mangel an peripherem Hormon auszugleichen.

Außer dieser vereinfachten Deutungsweise laufen wahrscheinlich noch weit kompliziertere Regulationsvorgänge ab, die jedoch noch nicht hinreichend einzusehen sind. So besteht kein Zweifel darüber, daß im Stadium der Dysfunktion Wechselbeziehungen der peripheren Drüsen untereinander von Bedeutung sind, die entweder direkter Natur sind oder über das HVL-Zwischenhirnsystem unterhalten werden. Dabei ist an die Nebennierenrinde zu denken, die nach der Menopause als akzessorische Gonade einzuspringen vermag. All diese Dysregulationen bleiben nicht ohne Einfluß auf die Stoffwechsellage, die gerade in der polygonadotropen Phase zu vielerlei subjektiven und objektiven Aus-

fällen führen kann. Ausschlaggebend für das Ausmaß der Ausfälle sind hier gewiß konstitutionelle Faktoren und insbesondere der unterschiedlich große Verlust an Sexualsteroiden, wie ihn die klimakterische Frau gegenüber der voll geschlechtsreifen aufzuweisen hat.

Ein feiner Indikator für die morphologisch faßbare Umstellung ist das Vaginalepithel, da es hinsichtlich seiner Proliferationsgrößen die weitergehende Einflußnahme existenter Östrogendosen erkennen läßt. Von großem Interesse für den Rahmen dieser Besprechung ist es, daß der Steroidhormonhaushalt bei der alternden Frau durch eine Verminderung der Östrogene gekennzeichnet ist und sich einem zunehmend virilen Hormonspektrum nähert.

Die Verabreichung konträrer Geschlechtshormone bewirkt eine Bremswirkung auf den Hypophysenvorderlappen. Es hat sich jedoch gezeigt, daß nach einer zeitlich begrenzten Gültigkeit derartigen Ansprechens sich die antigonadotrope Wirkung als reversibel erweist und es durch den sogenannten "Rebound-Effekt" zu einer gesteigerten Produktion von gonadotropem Hormon kommt. Andererseits wird nach Ovariectomie erfahrungsgemäß eine vermehrte Steroidproduktion seitens der Nebenniere zu erwarten sein. Somit sei die ausschließliche Ausschaltung der Ovarien nicht sinnvoll. Um sowohl der stimulierten Steroidproduktion seitens der Nebenniere wie auch der Produktion von gonadotropem Hormon entgegenzuwirken, wird neben der Adrenalectomie auch die Ausschaltung der Hypophyse, als endokrines Zentralorgan angestrebt. Zur Ausschaltung

der Hypophyse wurden eine Reihe von Verfahren beschrieben. LUFT und OLIVECRONA haben die operative Hypophysenausschaltung über einen frontotemporalen Zugang erstmalig beim Mammacarcinom durchgeführt (36). Dieser Eingriff wurde bislang nur bei primären Hypophysentumoren oder bei primär hypophysären Störungen als Therapie gewählt. Die operative Entfernung gewährleistet jedoch nicht eine vollständige Zerstörung der funktionsfähigen Reste der Hypophyse und ist darüber hinaus mit einer direkten Mortalitätsquote von 5 bis 10 % behaftet. Die hohe Mortalität, der regelmäßig auftretende Diabetes insipidus, der nicht unerhebliche Aufwand und die notwendige Erfahrung solcher Arbeitsgruppen sind der Anlaß, nach anderen, einfacher durchzuführenden Methoden der Hypophysenausschaltung zu suchen. Intellektuelle oder psychologische Änderungen werden außer denjenigen, die mit den Verschiebungen des Hormonstatus zusammenhängen, nicht gefunden (37).

Andere Methoden, wie die perkutane transethmoidale-sphenoidale Elektrokoagulation und die Röntgenbestrahlung seien insofern unsicher, da eine exakte Ausschaltung nicht erreicht werde und eine dafür bestimmte Dosierung nicht gewährleistet sei. Eine genauere Methode hinsichtlich der am Erfolgsorgan gewünschten Dosis bietet die Einbringung von Isotopen mit geringer Halbwertszeit. Die Einbringung von radioaktiven Stoffen nach operativer Eröffnung des Schädels sichert wohl eine exakte Anlagerung, birgt jedoch ähnlich hohe Risiken wie die Hypophysektomie.

Daher hat sich die perkutane, transethmoidale, sphenoidale Applikation von Radiogold über eine Hohlnadel als technisch relativ einfaches, risikoarmes und vor allem wegen seiner genauen röntgenologischen Steuerbarkeit zweckmäßiges Verfahren herausgestellt. Darüber berichten BOGASCH und Mitarbeiter nach den Erfahrungen an 35 Fällen. Es handelte sich um ausgesuchte Mammacarcinom-Fälle, bei denen 2 bis 3 Seeds mit je 10 mC eingebracht wurden. Eine objektivierbare Remission ließ sich allerdings nur in 2 Fällen feststellen, teils als deutlicher Rückgang von Osteolyse und erfolgter Reossifikation, teils durch Erzielung von Schmerzfreiheit bei ausgedehnter Metastasierung (38). Verfasser unterstreichen dabei, daß sich das Verfahren zur Wiederholung eigne und daß gegen die Verwendbarkeit auch bei älteren Patienten keine Bedenken bestünden. Ähnlich günstige Erfahrungen berichten PETER und Mitarbeiter über die Radiogoldimplantation an 28 Patienten mit generalisierter Metastasierung nach vorausgegangenen Operationen. Bei einer durchschnittlichen Dosierung von 60 mC blieben 12 Patienten unbeeinflusst, während die restlichen Remissionen bis zu 15 Monaten, objektive Besserungen der Metastasenbefunde oder eine deutliche Anhebung des Allgemeinzustandes erkennen ließen. Gewählt wurde der transnasale, transsphenoidale Zugang (39). Eine umfangreiche, vergleichende Untersuchung der einzelnen Methoden der Hypophysenausschaltung geht von DIEMATH aus, der die Mortalitätsquote bei operativem Vorgehen zwischen 5,5 und 18,1 % angibt. Auch hier wird be-

tont, daß die beeinflusste Lebenszeit auf das 3 bis 4-fache verlängert werden könne, während andererseits die Erfolge als unbefriedigend bezeichnet werden. Selbst bei ungleich geringerer Mortalitätsrate sind Komplikationen, wie Liquorrhoeen, Sehnervschädigungen, Meningitiden und Sphenoiditiden zu erwarten (39, 40, 41). In Zusammenarbeit mit SCHEER haben K.H. BAUER und KLAR eine Hohlneedle entwickelt, die sich ähnlich wie bei der Elektrokoagulation zur transcutanen Einführung durch das os lacrimale, durch die Siebbeinzellen und die Keilbeinhöhle in die Hypophyse eignet (42). Kleine Stückchen eines radioaktiven Golddrahtes werden in einen inaktiven mit einem Innendurchmesser von 0,4 mm und einem Außendurchmesser von 0,8 mm derart eingeführt, daß bei 2 bis 3 Seeds eine Gesamtaktivität von 50 mC resultiert. Unter Durchleuchtungskontrolle wird die Hohlneedle an den Vorderlappen herangebracht. Während die inaktive Goldkapillare den Betaanteil der  $Au^{198}$ -Strahlung abfiltert, beträgt nach SCHEER die Aktivität des Gammaanteiles in 7 mm 25000 R. Die Analyse von 340 Mammacarcinom-Patienten nach diesem Verfahren habe eine objektive Besserung in 23 % und eine subjektive in 53 % erkennen lassen (43). Eine der besonders in angelsächsischen Ländern angewandte Methode der radiogenen Hypophysenausschaltung ist die Implantation von radioaktivem keramischem Yttriumoxyd mit einer Betastrahlung von 0,9 MeV und einer Halbwertszeit von 61 Stunden (44). Jedes der 30 über eine Kanüle transnasal-sphenoidal in die Hypophyse eingebrachten Kügelchen besitzt eine Aktivität von 5 mC und verur-

sacht eine Nekrosezone von 3 bis 4 mm (45). Durch die  $Y^{90}$ -Implantation wird infolge der Verwendung von Betastrahlung bei geringerer Strahlentelastung der Umgebung eine Ausschaltung der Hypophyse bis zu 75 % erreicht. Komplikationen seien jedoch häufiger und das Verfahren an sich aufwendiger als bei der Radiogold-Anwendung.

All diese Verfahren, die auf eine Ausschaltung der Hypophyse abzielen, ob rein chirurgisch, radiogen oder in Kombination miteinander geben jedoch keine Gewähr dafür, daß das stimulierte Zentralorgan vollständig zerstört werden kann. Es scheint dies nach den vielerorts angestellten Überlegungen auch nicht von ausschlaggebender Bedeutung zu sein, da bereits bei partieller Ausschaltung der Adenohypophyse mit Remissionen zu rechnen ist. In zahlreichen vergleichenden Arbeiten klingt die Überzeugung an, daß nach erfolgreicher Kastration und auch Adrenalektomie in jenen Fällen mit einer Zunahme der Remissionsfrequenz nach zusätzlicher Hypophysektomie gerechnet werden kann.

### Problematik der Einstufung nach Stadien.

Setzt man sich mit dem Wesen, der Symptomatologie und den Behandlungsmöglichkeiten des Mammacarcinoms auseinander, so wird offenkundig, wie schwierig es ist, verbindliche Aussage zu machen. Noch mehr wird dieses Vorhaben erschwert, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die befallene Brustdrüse hormonelle Abhängigkeit besitzt und Einflüssen ausgesetzt ist, die das gesamte Endokrinium des Organismus betreffen. Die Mängel und Fehleinschätzungen einer statistischen Auswertung eines Krankenmaterials mit Tumorbefall mögen in keinem anderen Krankengut von so großer Bedeutung sein, wie gerade bei Tumoren mit endokriner Einflußnahme. Bei statistischen Erhebungen anhand eines größeren Krankengutes wird der Prüfer vor die fast unlösbare Aufgabe gestellt, in konkreter Form das Ausmaß eines stattgehabten Tumorbefalles des Organismus zu überblicken, zu ermessen und einzuordnen in ein Schema, über das bekanntermaßen keine einheitliche Auffassung besteht. Die klinische Stadieneinteilung, die auf den Untersuchungsmerkmalen der Inspektion, Palpation, Röntgenuntersuchung und auf beschränkten instrumentellen Hilfsmitteln basiert, wird anders zu beurteilen sein, als eine Gruppierung nach Stadien, wie sie der Chirurg nach Einsicht des ihm zugänglichen Gewebematerials oder gar nach Auswertung des pathologisch-anatomischen Substrates festlegen kann.

Eine der meist gebräuchlichen Stadieneinteilungen ist die nach SCHINZ und geht auf das Jahr 1905 zurück. Diese Klas-

sifizierung wurde lange Zeit den Erfolgsberichten über die Behandlung des Mammacarcinoms zugrundegelegt. Bei ursprünglich 3 Stadien wurden die Merkmale nach Art des Primärtumors und der Grad der Nahmetastasierung gemeinsam angesetzt. Es hat sich aber später erwiesen, daß die Beurteilung des Primärtumors von der nachweisbaren Metastasierung getrennt werden müsse. Außerdem wurde nach umfangreichen Statistiken offenkundig, daß eine Aufteilung nach Steinthal im Stadium II eine Reihe von Tumoren einschließt, die nach Art des expansiven Wachstums in die Haut ganz unterschiedliche Stadien darstellten. So gingen LINDENBERG und ANSCHÜTZ dazu über, eine Vier- bzw. Fünfteilung einzuführen. Während es dadurch gelang, das Krankengut exakter zu unterteilen, war es dem einzelnen Untersucher weit mehr überlassen, Tumorträger nach eigenem Ermessen zuzuordnen. Es ist eine Erfahrung der praktischen Tätigkeit, daß gerade die Größe oder die Konsistenz eines verifizierten Tumors sehr unterschiedlich beurteilt werden und sogenannte Grenzfälle verschieden eingereiht werden. Eine genauere Gruppierung, die sich besonders zur besseren Verwertung der Behandlungsergebnisse eignet, ist jene, die neben dem Zustand des Primärtumors auch dem Metastasenbefund Rechnung trägt. Die kombinierte Stadieneinteilung nach SCHINZ erfuhr durch das sogenannte TNM-System eine wertvolle Ergänzung nach den Vorschlägen des Kopenhagener Kongresses aus dem Jahre 1953. Dieses TNM-System wird nicht nur großen Statistiken des Mammacarcinoms zugrundegelegt, sondern dient auch bei

anderen Tumorleiden als Maßstab. Die Einschätzung der Drüsentefunde erfolgt jedoch nicht einheitlich. Während nach Vorschlag des Kopenhagener Kongresses noduli nur als regionär zu bezeichnen sind, wenn sie axillar und homolateral liegen und jede weitergehende Drüsenbeteiligung eine Fernmetastasierung bedeutet, werden nach den Ergebnissen der Internationalen Vereinigung zur Krebsbekämpfung aus dem Jahre 1958 in Paris nur echte Fernmetastasen mit dem Symbol M versehen.

In Anlehnung an die Empfehlungen des Kopenhagener Kongresses haben wir die Fälle unseres ausgesuchten Krankengutes nach dem TNM-System zugeordnet und nach folgenden Gruppen zusammengefaßt:

Stadium I      Der Tumor ist mit der Haut nicht oder nicht voll fixiert. Der Tumor ist mit dem Muskel nicht oder nicht voll fixiert. Die Brustwarze mag retrahiert sein. Axilläre Drüsen sind nicht palpabel.

Stadium II      Der Primärtumor verhält sich wie in Stadium I. Axilläre Drüsen sind dabei palpabel, jedoch beweglich.

Stadium III      Der Tumor ist vollständig mit Haut oder Muskulatur fixiert oder axilläre Knoten sind fixiert.

Stadium IV      Einbeziehung der Haut über den Bereich des Tumors hinaus oder verstreute Hautknoten oder vollständige Fixation mit dem Brustkorb oder Fernmetastasen vorhanden.

Von größter Wichtigkeit ist es, daß gerade Kliniken mit überdurchschnittlicher Fallzahl hier eine einheitliche Linie finden, denn dort getätigte Veröffentlichungen werden Maßstab für Häuser mit beschränktem Krankengut sein. Das TNM-System stellt eine optimale Handhabe zur Einordnung des Krankengutes dar und erlaubt eine gültige Verwertung der Behandlungsergebnisse.

### Untersuchung des zugänglichen Krankengutes.

Nach den vorangestellten Betrachtungen über Probleme des Mammacarcinoms, wird nun im folgenden ein ausgesuchtes Krankengut von Mammacarcinomfällen einer kritischen Untersuchung unterzogen. Das im Vergleich zu großen Statistiken namhafter Kliniken an sich kleine Krankengut von 205 Fällen wird eine Aufteilung nach Tumorbeschaffenheit, Stadienbezeichnung, Verschleppungszeiten und nach Familienstand und Alter der Tumorträger erfahren. Weiterhin soll der Versuch unternommen werden, anhand von Behandlungsergebnissen die hier geübte Therapie zu begründen.

Unter dem zu besprechenden Krankengut finden sich 147 Fälle, deren Diagnose sich auf eigene Untersuchungsergebnisse, wie Anamnese, Lokalbefund oder histologische Befundung stützt. Weitere 58 Fälle wurden in die Untersuchung einbezogen. Es handelt sich um Patienten, die nach externer Diagnosestellung von Ärzten der näheren Umgebung zur Erst- oder Weiterbehandlung überwiesen wurden. Die Einbeziehung dieser Fälle erschien vertretbar, nachdem jeweils exakte Unterlagen mit Anamnese, Symptomatologie, Tumorentwicklung und Benennung etwaiger Vorbehandlung beigegeben waren.

Insgesamt handelt es sich um ein Krankengut, das einer 400-Bettenklinik entnommen wurde. Der Versuch, den Anteil an sogenannter Stadt- oder Landbevölkerung hierbei festzustellen, scheitert an dem Umstand, daß die betroffenen Generationen in einem hohen Prozentsatz Ortsveränderungen durchführten und somit nicht ohne erhebliche Vorbehalte

zugeordnet werden könnten.

Es mag bei dieser Untersuchung vermißt werden, daß außer den gesicherten malignen Neubildungen nicht auch jene Tumoren beschrieben werden, die so sehr als potentielle Vorläufer des Carcinoms gelten und häufig genug gleichermaßen wie das gesicherte Malignom chirurgisch versorgt werden. Bei den hier besprochenen Carcinomen können jedoch nur in einem sehr kleinen Prozentsatz Veränderungen angenommen werden, die dem manifesten Tumor vorausgingen und als Mastopathia cystica anzusprechen wären. Es unterblieb dieserhalb mit Rücksicht auf den Makel der kleinen Zahl eine dahingehende Ausweitung der Untersuchung.

#### Altersverteilung:

Bei 182 Patienten war es anhand der Unterlagen möglich, über den Zeitpunkt des Auftretens erster krankhafter Veränderungen genauere Angaben zu erhalten. Bei den restlichen Patienten war eine dahingehende Anamnesenerhebung wegen fortgeschrittener Cerebralsklerose oder wegen sonstiger Reduzierung nicht möglich. Auf die Frage nach den ersten Symptomen, die die Tumorträgerin auf die Erkrankung aufmerksam machte, wurde in 95 % der Fälle jene kno-tige Gewebsmehrung genannt, die anläßlich der untewußten Berührung oder beim Waschen auffiel. Etwa 15 Patienten wußten sich daran zu erinnern, daß in zunehmendem Maße Sekretfluß aufgetreten sei, teilweise bräunlich bis blutig. Auffallend war die Beobachtung jener Patienten der Stadien I und II, daß sie ein schmerzhaftes Ziehen der erkrankten Brustseite teilweise bemerkten, bevor noch

Gewebsverdichtungen abzugrenzen waren. Mitunter waren derartige Beschwerden in die betreffende Axilla ausstrahlend, ähnlich wie es bei der chronischen Mastopathie angetroffen wird. Der begleitende Sinus-Katarrh dürfte daher bei beiden Krankheitsbildern von Bedeutung sein (7).

In Abbildung 1 finden sich Verteilungsquoten bezogen auf Altersabschnitte und auf die Manifestierung erster Krankheitsanzeichen. Die

Unterteilung erfolgte in Zeiträumen von jeweils 5 Jahren. Es fällt in der Übersicht auf, daß die Häufung von Mammacarcinom einen rapiden Anstieg vom 35. Lebensjahr an nahm und über einen Maximalwert vom 50. bis zum 55. gegen das 75. Lebensjahr wieder abfiel. Eine Besonderheit in der Carcinomhäufung ist weiterhin darin zu sehen,

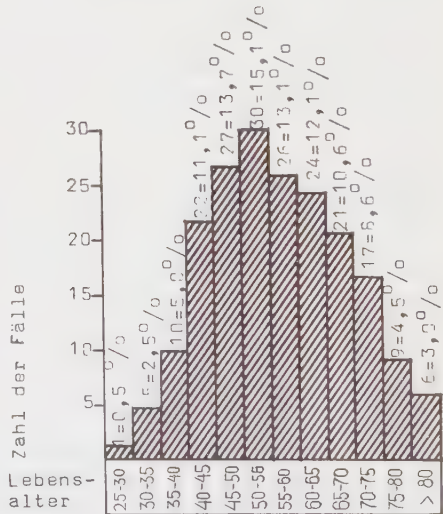


Tabelle 1: Altersverteilung

daß die Anteile der höheren, somit postklimakterischen Altersgruppen ungleich stärker hervortreten als jene der vollgeschlechtsreifen Frau, etwa vom 35. bis zum 40. Lebensjahr. Es resultieren daraus eine Reihe von Fragekomplexen. So müßte nach der Überzeugung sehr zahlreicher Autoren an-

genommen werden, daß mit Nachlassen der Östrogenproduktion, selbst auch über akzessorische Bildungsstätten, eine hormonelle Stimulierung nicht mehr geschehen könne. Das Hormonspektrum würde sich zu ungunsten der Östrogene nach der Menopause verschieben, wie in vorangegangenen Besprechungen bereits angeführt wurde. Nach unseren Fällen konnte aufgefunden werden, daß Multipare unter den Carcinomkranken der letzten Altersgruppen prozentuell nicht häufiger angetroffen wurden, als es deren Anteil an der Gesamtauslese entsprechen würde. Unseres Erachtens besteht also keine negative Belastung durch vorausgegangene Laktationsphasen und dadurch bedingte hormonelle Stimulierungen. Die Beobachtung, daß die Brustkrebsgefährdung unabhängig vom Klimakterium ist und sogar eine Häufung mit zunehmendem Alter auftritt, hatte bereits K.H. BAUER an verschiedenen Stellen belegt.

#### Familienstand der Erkrankten:

Unter den 205 Carcinompatienten waren 170 (82,9%) verheiratet, 35 (17,1%) unverheiratet. Diese Zahlen bedeuten jedoch nicht, daß eine Bevorzugung des einen oder des anderen Familienstandes abgelesen werden könnte.

Einen echten Aussagewert besäßen diese Vergleiche dann, wenn signifikante Abweichungen von der durchschnittlichen Schichtung der Bevölkerung bestünden.

Die Untersuchung des Krankengutes wurde ohne Rücksicht auf den Familienstand auf die Anzahl der Kinder der Tumorträger ausgedehnt. Auch wenn den jeweiligen anamnesti-

schen Erhebungen unterstellt werden konnte, daß sie hinsichtlich der Anzahl der Kinder verwertbar sind, so waren die Angaben über Fehlgeburten im Frühstadium unsicher. Einbezogen in die Tabelle 2 wurden jene Fälle, die eine oder mehrere Fehlgeburten hatten, jedoch sonst keine lebensfähigen Kinder zur Welt gebracht hatten. Unter den 205 Erkrankten fand sich keine, die entweder während der Schwangerschaft oder während der Stillperiode objektive Tumoranzeichen wahrnahm.

Ebenso waren darunter keine Fälle, die als Tumorträger im unbehandelten oder

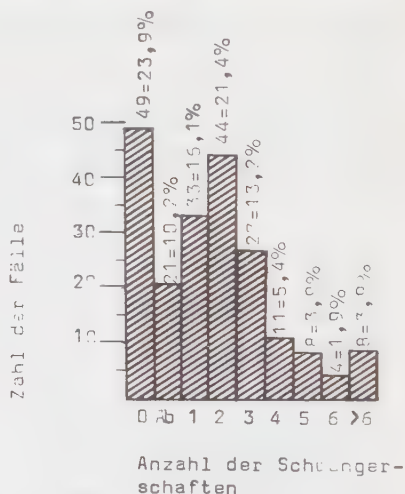


Tabelle 2

anbehandelten Stadium schwanger geworden waren. Das Verhältnis der Erkrankten ohne vorausgegangene Schwangerschaft beträgt zu jenen mit Fehlgeburten oder beendeten Schwangerschaften etwa 1 : 4.

#### Stadienzugehörigkeit bei Beginn der Klinikbehandlung:

Die Zuordnung der untersuchten Fälle erfolgte nach 4 klinischen Stadien in Anlehnung an das TNM-System, dessen Kriterien vorher besprochen wurden. Es wurden sämtliche Fälle dabei erfaßt, ganz gleich ob die Erstbehandlung in unserer Klinik erfolgte oder ob eine Form der Nachbehandlung hier fortgeführt wurde. So fanden sich unter

Würdigung des verifizierbaren Tumor-, Lymphknoten- und Metastasentefundes zugehö-

rig dem Stadium I 75 (36,6%),  
dem Stadium II 53 (25,8 %),  
dem Stadium III 31 (15,1 %)  
und dem Stadium IV 46 (22,4%)

Fälle. Es muß auch an dieser Stelle betont werden, daß das wahre Ausmaß des Tumorbefalles weitgehend unbekannt bleibt und sich eine derartige Zuordnung in Stadien auf die Maßgabe des Untersuchers beschränken muß.

| STADIEN:  |  | °/o |      |
|-----------|--|-----|------|
| Stadium I |  | 75  | 36,6 |
| " II      |  | 53  | 25,8 |
| " III     |  | 31  | 15,2 |
| " IV      |  | 46  | 22,4 |
| Gesamt    |  | 205 | 100% |

Stadienzugehörigkeit  
bei Behandlungsbeginn

Tabelle 3

#### Dauer der Tumoranamnese:

Ähnlich wie bei der Früherkennung des Genitalcarcinoms spielen auch beim Mammacarcinom hinsichtlich des Einsetzens einer gezielten Therapie manche Faktoren eine belastende Rolle. Bekanntermaßen werden Erkrankungen des Genitale und der Mamma in unseren Breitengraden zu jenen Dingen gezählt, über die man ganz allgemein nicht zu sprechen pflegt. Ein Umstand, der teilweise durch falsche Erziehung, krankhaft gesteigertes Schamgefühl und nicht zuletzt durch die landläufige Interesselosigkeit gegenüber dem eigenen Organismus überhaupt betont wird. Daraus resultiert eine noch sehr erhebliche Zeitspanne zwischen Frühsymptomen einer malignen Erkrankung und dem Einsetzen einer wirksamen Therapie. Häufig ge-

nug wird diese Zeitspanne nicht nur durch die Scheu des Erkrankten, über die Symptome zu sprechen, verlängert, sondern auch eingedenk der Gefahren aus purer Angst vor der Bestätigung des bösartigen Geschehens durch den Arzt. Die Möglichkeiten zur Abmilderung dieses Notstandes liegen klar auf der Hand und sind mehr und mehr Gegenstand einer intensiven Breitenwirkung seitens der Gesundheitsbehörden und eines jeden einzelnen Arztes.

Bei 175 Fällen des hier untersuchten Krankengutes konnte nach den anamnestischen Erhebungen oder nach Überprüfung verwertbarer Unterlagen festgestellt werden, in welchem Ausmaß eine sogenannte Verschleppungszeit zwischen dem Auftreten erster, dem

Erkrankten bewußt gewordenen Anzeichen eines krankhaften Geschehens und Diagnosestellung und Einsetzen der Behandlung verstrichen ist.

Mit einer Verschleppungszeit bis zu 3 Monaten fanden sich 56 Fälle, bis zu 6 Mona-

ten 51, bis zu 12 Monaten 41, bis zu 24 Monaten 19 und darüber hinaus 8 Fälle. Es konnte weiterhin festgestellt werden, daß in dieser Zusammenfassung die Verschleppungszeiten in Bezug auf das Alter der Erkrankten keine Ver-

|                  |     |       |
|------------------|-----|-------|
| bis zu 3 Monaten | 56  | 32,0% |
| 6 Monaten        | 51  | 29,1% |
| 12 Monaten       | 41  | 23,4% |
| 24 Monaten       | 19  | 10,9% |
| darüber          | 8   | 4,6%  |
| Gesamt           | 175 | 100%  |

Verschleppungszeiten

Tabelle 4

schiebung erfahren. Wenn auch jüngeren Patienten regere Aufmerksamkeit zugestanden werden kann, so wirkt sich in diesem Lebensalter wohl der häufigere Konsistenzwechsel der Brustdrüse im Gefolge von Schwangerschaft und Laktation ungünstig auf eine Früherkennung aus. Andererseits ist bei älteren Patienten anzunehmen, daß durch Schwund des mammären Fettgewebes der Drüsenkörper der Palpation ungleich besser zugänglich wird, würden nicht im fortgeschrittenen Alter die Belange des femininen Individuums zurücktreten und mehr und mehr unbeachtet bleiben.

In unserer Statistik läßt sich trotz der 32,0 % jener Patienten, die innerhalb von 3 Monaten der Behandlung zugeführt wurden, eine mittlere Verschleppungszeit von 6,9 Monaten errechnen, wenn unter 167 Patienten nur solche sind, die eine Verschleppungszeit bis zu 24 Monaten aufweisen. Es ist zu hoffen, daß hier durch intensivere Aufklärungsarbeit eine bedeutsame Verkürzung der mittleren Verschleppungszeit erreicht wird.

#### Histologie der untersuchten Fälle:

Bei 135 Fällen war es entweder nach histologischen Untersuchungen der hauseigenen Prosektur oder zu einem kleineren Teil bei vorbehandelten Patienten nach deren extern erhobenen Befunden möglich, die einzelnen Carcinomarten nach Art ihres Auftretens aufzuschlüsseln. Weitaus am häufigsten fand sich das scirröse Carcinom. Es folgten das solide und das adenomatöse Carcinom, während das wenig differenzierte Carcinom, das

Plattenepithelcarcinom, sowie die groß- und kleinzelligen Formen insgesamt etwa 15,7 % betrafen. Etwaige gemischte carcinomatöse Formationen wurden in dieser Aufstellung nach dem dominierenden Zelltyp zugeordnet.

| Carcinomart       |     | o/o  |
|-------------------|-----|------|
| Scirrheses Ca     | 86  | 63,7 |
| Solides Ca        | 17  | 12,6 |
| Adenocarcinom     | 11  | 8,2  |
| wenig diff. Ca    | 7   | 5,2  |
| Plattenepithel Ca | 5   | 3,7  |
| Großzelliges Ca   | 5   | 3,7  |
| Kleinzelliges Ca  | 4   | 2,9  |
| Gesamt            | 135 | 100  |

Histologischer Tumorbefund

Tabelle 5

#### Lokalisation der vorgefundenen Mammatumoren:

Unter den 205 untersuchten Erkrankten hatte man es mit einem einseitigen Mammacarcinom in 193 Fällen (=94,1 %) zu tun, während ein doppelseitiges Tumorgeschehen in 12 Fällen (=5,9 %) zu beobachten war. Bei 7 dieser Patienten mit bilateralem Tumorgeschehen war die Histologie bekannt. Der Primärtumor hatte darunter in 3 Fällen ein solides und in 4 Fällen ein scirrheses Carcinom geboten. Nach eingehender Bewertung dieser doppelseitigen Tumoren mußte jedoch ausnahmslos festgestellt werden, daß es sich um metastatische Tumoren gehandelt hatte. Die Zeitspanne zwischen Erst- und Zweitumor betrug längstens 3 Jahre und war gekennzeichnet durch zwischenzeitlich fortschreitende Nah- und Fernmetastasierung. In Abbildung 6 findet sich die Verteilung der Primär-

tumoren auf die einzelnen Mammaregionen. Es geht daraus hervor, daß der äußere obere Quadrant und die Mamillengegend in ungleich stärkerem Maße befallen sind als die übrigen Regionen der weiblichen Brustdrüse. Entgegen der durchschnittlichen Verteilung der Primärtumoren auf linke und rechte Brust, war in unserem Krankengut die sonst im Schrifttum signifikante Bevorzugung der linken Brustseite nicht zu belegen. Das Verhältnis von linker zu rechter Brust betrug hier 99:106.

| Quadrant                      |     | %    |
|-------------------------------|-----|------|
| oben außen                    | 93  | 45,4 |
| oben innen                    | 30  | 14,6 |
| Mamillengegend und Brustmitte | 49  | 23,9 |
| unten außen                   | 22  | 10,7 |
| unten innen                   | 11  | 5,4  |
| Gesamt                        | 205 | 100  |

Lokalisation des Primärtumors

Tabelle 6

Die operative Behandlung des Mammacarcinoms unter Berücksichtigung der an unserer Klinik geübten Methode.

Vor Einführung der Strahlentherapie in die Behandlungsmethoden des Mammacarcinoms ging es aus chirurgischer Sicht in erster Linie darum, nicht nur den Primärtumor für sich zu entfernen, sondern darüber hinaus auch jene Gewebsformationen in das Resektionsverfahren einzubeziehen, die bereits carcinomatös befallen oder zumindest als potentielle Ausbreitungswege anzusprechen waren. So ist es zu verstehen, wenn früher propagierte Methoden auf sinnvoll erweiterte Radikalität bedacht sein mußten. Erste eingehende Operationswege in dieser Richtung wurden schon zu Beginn des 19. Jahrhunderts von BELL und später in Modifikationen oder Erweiterungen dazu von COOPER, v. VOLKMANN, KÜSTER, ROTTER und HALSTED gearbeitet und begründet. Diese Verfahren galten nicht nur den manifesten Tumorausläufern, sondern sollten den erfahrungsgemäß häufigsten Ausbreitungswegen, wie zum Beispiel den axillären, supraclaviculären, parasternalen oder jenen des Mammariallymphstranges begegnen. Die Forderung nach Radikalität wurde noch durch die Erfahrung bestärkt, daß bei feingeweblichen Untersuchungen, die in den ersten beiden klinischen Stadien unternommen wurden, in hohem Prozentsatz unerwartet fortgeschrittene Ausbreitung festzustellen war.

Eine Reihe anderer Autoren, wie McWHIRTER, KEYNES und andere haben hingegen die Erfahrung machen können, daß der Strahlentherapie neben der Mastektomie eine gewich-

tige Rolle zukommt, wenn es darum geht, jene bevorzugten lymphogenen Ausbreitungswege unblutig ruhigzustellen oder auszuschalten. Man ging bei diesen Überlegungen in erster Linie davon aus, daß der Versuch, die Ausbreitung auf dem Lymphwege in Form erweiterter Radikalität einholen zu wollen schon daran scheitern müsse, da zum Zeitpunkt erkannter Nahmetastasierung bereits eine nicht mehr erkennbare Fernmetastasierung ablaufe. Verfechter dieser Verfahren dürfen so verstanden werden, daß sie mit Erweiterung eine breitere Anwendung der Strahlenwirksamkeit meinen. Ohne auf die noch zu besprechenden Spätresultate einzugehen, wird eine Reduzierung von rein chirurgischen Maßnahmen zugunsten der Strahlenanwendung - sorgsames Abwägen gegeneinander vorausgesetzt - verständlicherweise die Risiken mindern. Auch wird beim Verzicht auf Radikalität der Prozentsatz an unterschiedlich zahlreich angegebenen Komplikationen, wie Pleuraeröffnungen, Mediastinalaffektionen, Sekundärheilungen, venöse Rückflußstörungen und Lymphstauungen des Armes, sowie jener seitens der Lunge durch verlängerte Bettruhe ungleich kleiner sein.

In einer sehr eingehenden, vergleichenden Besprechung haben EICHHORN und LESSEL (46) den Versuch unternommen, die Ergebnisse namhafter Autoren bei den verschiedensten Behandlungsmethoden zu analysieren. Mit Recht wird dabei hervorgehoben, daß nach den bisher in der medizinischen Forschung angewendeten subjektiven Methoden die noch herrschenden Meinungsverschiedenheiten nicht behoben werden können, sondern daß vielmehr die geübten klini-

schen Selektionsmethoden koordiniert werden sollten. Vergleicht man Statistiken über die Raten der 5-Jahreüberlebenden, so bestehen signifikante Unterschiede, wenn die einzelnen besprochenen Behandlungsmethoden dabei berücksichtigt werden. Für Stadium I und II werden zum Beispiel von McWHIRTER, der die einfache Mastektomie ohne Ausräumung der Axilla mit intensiver Nachbestrahlung kombinierte, eine 5-Jahresrate von 58 % (47) genannt, während HAAGENSEN (48) nach der typischen Radikaloperation eine gleichartige Rate zu erreichen vermochte. Durch Kombination der typischen Radikaloperation mit intensiver Nachbestrahlung konnte ENGELSTAD (49) einen Prozentsatz von 64 % erzielen. Auffallend ist im Vergleich dieser 3 Verfahren die annähernd gleichlautende Erfolgsquote nach 10 Jahren. Zur vereinfachten Mastektomie bekennt sich auch CRILE (50), der beim Stadium I auf Ausräumung der Axilla und Entfernung des M. pectoralis verzichtet und nur bei sicherem Drüsenbefall der Axilla sich zu Exstirpationen einzelner Drüsen entschließen kann. Begründet wird diese Zurückhaltung einerseits durch das Ausbleiben eines postoperativen Lymphödems, das nach Radikaloperation bis zu 20 % erwartet werden muß, und andererseits damit, daß die 5-Jahresüberlebensrate nicht unter den sonstigen Ergebnissen liege. Eine Einschränkung wird jedoch dahingehend gemacht, daß binnen 6 Monaten bei dieser Methode in etwa 30 % der Fälle axilläre Lymphdrüsenmetastasen auftreten, die wohl eine Zweitoperation erfordern, nicht aber die Überlebenszeit belasten. Zur Frage der

Frühmetastasierung hat auch DEVITT (51) anhand einer Nachuntersuchung von 534 Frauen Stellung genommen. Nach einfacher Mastektomie, hier ohne Mitnahme der Pectoralmuskulatur und der axillären Lymphknoten, hätten sich 7-mal häufiger Lymphknotenmetastasen der operierten Seite eingestellt, als nach der radikalen Mastektomie. Auch nach dieser Untersuchung hätten sich nach Auffassung des Verfassers keine gravierenden Nachteile auf die Morbidität und Gesamtlebensdauer ergeben. Über Erfahrungen mit der eingeschränkten Radikaloperation in Form der Segmentresektion und in Kombination mit einem Mistelpräparat berichtet SALZER, daß damit gewonnene Ergebnisse jenen der Radikaloperation nicht nachstünden, daß aber mit einer ungleich höheren Quote an Lokalrezidiven innerhalb der frühen postoperativen Phase gerechnet werden muß (52). Der Verfasser vergleicht 158 Fälle mit Statistiken der Mayo-Klinik und Wiener Kliniken.

Operatives Vorgehen beim eigenen Krankengut:

Unter jenen, im genannten Zeitraum aufgenommenen, den Stadien I und II zugehörigen 108 Patienten konnten 79 der planmäßigen, vollen Behandlung zugeführt werden, während sich die restlichen entweder nach Vornahme der Probeexcision oder nach der routinemäßig durchgeführten Vorbestrahlung der Klinik fernhielten. Die Beobachtung, daß Patienten in Fehleinschätzung der notwendigen Behandlung eigenmächtig verfahren, entspricht der Erfahrung auch anderer Kliniken. Es darf diesen Patienten unterstellt werden, daß sie mit diesem Verhalten guten Glaubens bekunden, daß sie mit der bisherigen Behandlung hinlänglich versorgt seien. Im Vergleich zu den 79 Fällen wurde eine andere Gruppe von Carcinomträgern in

die Unter-  
suchung  
einzuziehen,  
die mit 64  
Fällen eine  
gesonderte  
Gruppe dar-  
stellt, die  
ausschließ-  
lich nach  
extern vor-  
genommener  
Radikalopera-

|                                                                                                                                                                    |    |    |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|------|
| Gruppe A:<br>Probeexcision oder<br>Probeexstirpation<br>Vorbestrahlung<br>Operation ohne Axilla-<br>ausräumung aber<br>mit Pector,maj. et minor<br>Nachbestrahlung | I  | 46 | 58,2 |
|                                                                                                                                                                    | II | 33 | 41,8 |
|                                                                                                                                                                    |    | 79 | 100% |
|                                                                                                                                                                    |    |    |      |
| Gruppe B:<br>Probeexcision<br>mit oder ohne<br>Vorbestrahlung<br>Operation n. ROTTER-HALSTED<br>mit oder ohne<br>Nachbestrahlung                                   | I  | 39 | 60,9 |
|                                                                                                                                                                    | II | 25 | 39,1 |
|                                                                                                                                                                    |    | 64 | 100% |
|                                                                                                                                                                    |    |    |      |

Verteilung der Fälle in Stadium I und II nach  
Art der Behandlung

Tabelle 7

tion nach ROTTER-HALSTED mit oder ohne Vorbestrahlung aufgenommen wurden. In Abbildung 7 werden diese Untersuchungsgruppen mit A und B bezeichnet und jeweils nach der Stadienzugehörigkeit bei Einsetzen der Erstbehandlung aufgeteilt.

Patienten, die die Erstbehandlung in der benannten Klinik erhielten, wurden durchwegs der Probeexcision oder der Probeexstirpation unterzogen. Sie erhielten weiterhin nach einem Zeitraum von längstens 30 Tagen eine reguläre Vorbestrahlung, deren Merkmale Gegenstand einer nachfolgenden Besprechung sind. Der operative Eingriff, vorwiegend die eingeschränkte Radikaloperation, war nach durchschnittlich 34 Tagen nach abgeschlossener Vorbestrahlung möglich. Nur in 8 von 79 Fällen (= 10,1 %) waren Wartezeiten von mehr als 34 Tagen wegen örtlicher Reaktionen, besonders starker Strahlenreaktion oder wegen Zögerns seitens der Patienten notwendig geworden. Nachdem in früheren Jahren eine größere Anzahl von Patienten die Weiterführung der Behandlung nach der Vorbestrahlung abgelehnt hatten, sind wir dazu übergegangen, die Patienten grundsätzlich über die notwendigen Behandlungsmaßnahmen aufzuklären und unmißverständlich über die Folgen bei etwaiger Verweigerung der angestrebten Therapie zu sprechen.

Wir sind davon überzeugt, daß Manipulationen an der erkrankten Brust, sei es die Probeexcision, die Probeexstirpation oder die Mammaablatio selbst nur in Vollnarkose ausgeführt werden sollten. Eine Infiltrationsanaesthesie

birgt durch Erhöhung des interstitiellen Druckes die Gefahr der Abschwemmung von Tumorzellen in sich und kann außerdem das Auffindevermögen vorher getasteter Gewebeverdichtungen einschränken. Die heute gemachten Erfahrungen mit der Mammographie zeigen sehr deutlich, daß mit diesem zusätzlichen diagnostischen Verfahren nicht nur gezielt malignomverdächtige Strukturen angesprochen und angegangen werden können, sondern daß damit auch eine Möglichkeit zu Verlaufskontrollen mit relativ hohem Aussagewert bei unklaren Strukturen gegeben ist. An unserer Klinik wird die Mammographie erst seit 2 Jahren auf eine breitere Basis gestellt, so daß über die damit gemachten Erfahrungen zahlenmäßig belegt noch keine sichere Aussage gemacht werden kann.

Die Hautdurchtrennung, wie auch die wesentlichen Phasen der Operation führen wir nach der Schnittführung von ROTTER-HALSTED mit der Schnittelektrode durch. Vorteile sehen wir darin, daß versteckte, im augenscheinlich gesunden Gewebe liegende maligne Zellformationen zerstört und nach Einschmelzung weniger als bei der sonstigen Schnittführung abzuwandern drohen. Darüber hinaus kommen zeitraubende Blutstillmanöver in Wegfall und die Zahl der mit Subcutis gefaßten Gefäßstümpfe, die Nekroseherde schaffen könnten, wird niedrig gehalten.

Die vom Sternalrand bis über den Ansatz des musculus pectoralis reichende Hautellipse wird en bloc mit Brustdrüsenkörper, musculus pectoralis major et minor von der vorderen Thoraxwand abgelöst, wobei die Anwendung schar-

fer Halteinstrumente vermieden wird. Zur Schonung der Rippenknorpel und der Intercostalräume werden die endständigen Portionen der Pectoralismuskel mit Finger oder Kunststoffsonde unterfahren. Das geschaffene Weichteilpaket wird weich gefaßt, in leichter Seitenspannung gehalten und zur Axilla und zur Infraclaviculargegend hin, das Rippenperiost tangierend gestielt. Wegen der nun erreichten Gefäßnähe wird die Präparation stumpf weitergeführt. Nahe dem Fettgewebe wird die Abtragungsstelle so hoch gewählt, daß arteria und vena axillaris mit umgebendem Fettkörper eingesehen und randständige Lymphdrüsenschwellungen gesondert angegangen werden können. Auf regelmäßige, radikale Ausräumung des axillären Fettgewebes wurde aus den noch zu besprechenden Gründen verzichtet. Bei 35 Patienten, die überwiegend schon vorher dem Stadium II zugeordnet worden waren, wurden solitäre oder gruppiert stehende vergrößerte Lymphdrüsen unter Hinwegnahme von Fettgewebe entfernt. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß sich die klinische Stadieneinteilung unseres Krankengutes in mehreren Fällen nicht deckte mit den, beim operativen Eingriff vorgefundenen Tumorverhältnissen. Aus Tabelle 8 ist ersichtlich, wie sich die Stadienzugehörigkeiten nach Würdigung der Befunde in situ verschoben haben. Neben jenen, erst bei Operation auffindbaren axillären Drüsen, war in 3 Fällen (= 3,8 %) bereits ein Befallen-sein der Pectoralismuskulatur festzustellen, somit das Kriterium des Stadium III. Nach der en bloc-Entfernung

des Tumors und gewissenhafter Blutstillung wird der geschaffene Haut-Weichteildefekt durch Einzelknopfnähte geschlossen. Etwaigen Spannungszuständen wird durch Schaffung von Entlastungsschnitten begegnet.

Das Wundcavum wird grundsätzlich durch ein perforiertes Gummirohr nach dorso-lateral drainiert, wobei wir die Erfahrung machen konnten, daß die häufig gewechselten Textilabdeckungen einen ausreichenden Saugeffekt ausüben. Bei 11 von derart versorgten 79 Patienten stellten sich Störungen der Wundheilung ein. Diese betrafen in 8 Fällen Sekundärheilungen mit

oberflächlichen, nur die Haut betreffenden Nekrosen und in 3 Fällen die Entstehung von Wundranddehiszenzen mit dem Zwang zur sekundären Deckung.

Nach der Operation wurde der betreffende Arm stets in Abduktion gelagert und frühzeitig mit Medicogymnastik begonnen, wenn aktive Bewegungseinschränkungen resultierten. Wegen der postoperativ häufig beobachteten Minderventilation der Lunge wurden gleichzeitig Atem-

| Klinische Stadiengebung                    |    |       |                                                       |
|--------------------------------------------|----|-------|-------------------------------------------------------|
| I                                          | 46 | 58,2% | Inspektion<br>Palpation<br>Beschwerden                |
| II                                         | 33 | 41,8% |                                                       |
|                                            | 79 | 100%  |                                                       |
|                                            |    |       |                                                       |
| Stadienzuordnung nach dem Operationsbefund |    |       |                                                       |
| I                                          | 41 | 51,9% | Primärtumor<br>Expansion<br>Lymphknoten<br>Histologie |
| II                                         | 35 | 44,3% |                                                       |
| III                                        | 3  | 3,8%  |                                                       |
|                                            | 79 | 100%  |                                                       |

Fehldeutung der Stadien nach Klinik und Operationssitus

Tabelle 8

gymnastik und Pneumonieprophylaxe betrieben.

Gestützt auf die Erfahrung, daß Patienten nach erfolgter Vorbestrahlung und nach der Operation die Fortsetzung der Behandlung wiederholt für überflüssig hielten und sich therapeutischen Weiterungen entzogen, sind wir dazu übergegangen, die Patienten bis zum Beginn der Nachbestrahlung in der Klinik zu behalten. Mit Ausnahme der genannten Fälle mit verzögerter Wundheilung konnte dadurch nach durchschnittlich 30 Tagen mit der Nachbestrahlung begonnen werden.

### Das postoperative Armödem:

In der Literatur über postoperative Komplikationen beim Mamma-Carcinom werden über die Häufigkeit des nachfolgender Armödems sehr unterschiedliche Angaben gemacht und es werden darüber hinaus die verschiedenartigsten Ursachen angeführt. Die Angaben über das Vorkommen schwanken zwischen 5 und 74 %. Schon aus den anatomischen Verhältnissen der ventralen Anteile der regio axillaris wird verständlich, daß Gewebslaesionen oder gewebliche Umbauvorgänge nach entzündlichen Prozessen hier eine vielfältige Beeinträchtigung des Lymphsystems bedeuten können. In unmittelbarer Nachbarschaft der großen axillären Venenstämme, wozu die *venae axillaris et cephalica* und Teile der *venae brachiales* gehören, finden sich gruppiert zahlreiche Lymphknoten, die ein Zentrum bildend afferente Lymphgefäße aufnehmen. Diese sind jene aus der oberen Extremität, solche aus der Schulterhaut und besonders jene, die aus der seitlichen Brustwand und der Mamma als *vasa lymphacea mammaria* zusammenströmen. Der so entstehende *plexus axillaris* leitet als kettenartiger Strang auf der linken Seite in den *ductus thoracicus* und auf der rechten Seite in den *truncus lymphaceus dexter* ein. Im Rahmen der Besprechung sind außer den eigentlichen axillären Lymphknoten weitere benachbarte Gruppen zu unterscheiden. Es sind dies die *lymphonodi subscapulares et pectorales et cubitales superficiales et cubitales profundi*.  
All diese lymphatischen Systemanteile werden bei der Mam-

maablatio mehr oder minder in Mitleidenschaft gezogen, das heißt entweder mitreseziert, lädiert, ihrer Einbettung entblößt oder aber durch postoperativ ablaufende entzündliche oder narbenbildende Prozesse beeinträchtigt. Eine weitere, sehr häufige Ursache sind Rezidivtumoren der vorbeschriebenen Lymphknoten oder aber Metastasen der regionären Lymphknoten im Stadium II bis IV im Zuge der Tumorausbreitung.

Der überwiegende Teil der namhaften Autoren spricht sich für eine weitgehende Radikalität des Eingriffes aus und erachtet die weitmögliche Schonung des axillären Lymphsystems als zweitrangig. Es wird argumentiert, daß die Radikaloperation als eine, allen anderen Methoden vorrangige Therapieform anzusehen sei und daß jegliche daraus resultierende Benachteiligung kosmetischer oder funktioneller Art in Kaufgenommen werden müsse. Diese Wertschätzung darf jedoch eingeschränkt werden, wenn der Strahlentherapie neben dem operativen Eingriff eine stärker bewertete Stellung eingeräumt wird. Und dies wurde bei dem hier untersuchten und besprochenen Krankengut getan.

Sehr eingehende Untersuchungen über eine längere Zeitspanne bei Patienten mit postoperativen Lymphkreislaufstörungen wurden von GOFFRINI und BOBBIO (53) durchgeführt und haben neben MUSTARD (54) festgestellt, daß die Abflußbehinderung nach Radikaloperation vornehmlich in nächster Nähe der vena axillaris aufzufinden ist. Die Untersuchungen wurden lymphographisch in verschiedenen Zeitabständen gemacht. Nach etwa 2 bis 6 Monaten seien Abflußmöglichkei-

ten zur vena cephalica oder aber zu den parasternalen Lymphknoten gegeben. Die erstgenannten Verfasser werten sogar das Fehlen von Abflußbahnen zur vena axillaris als ein Kriterium der Radikalität. Es wird in diesem Zusammenhang betont, daß die Schnittführung nur bis in die Achselhöhlengefäßscheide und nicht darüber hinaus gelegt werden müsse, zumal diese Maßnahme schwerlich belastenden Einfluß auf Gründlichkeit und Überlebenszeit haben könne. Hinsichtlich der Bedeutung der Entfernung des musculus pectoralis minor liegen widersprüchliche Erfahrungen vor. KUNZ (55) berichtet von günstigen Ergebnissen, wenn der kleine Brustmuskel nach Ablösung zur Abdeckung der Axillagefäße übergeschlagen wird. Andere Autoren, wie FLEMMING und SERFLING haben andererseits die Beobachtung gemacht, daß bei dieser Methode eine gesteigerte Ödembereitschaft eintritt, wohl durch Zunahme der narbigen Veränderungen in unmittelbarer Gefäßnähe. Übereinstimmend geht aus den Untersuchungen von WATSON, BOND und PHILLIPS (56), KIRSCHNER (57), BRITTON und NELSON (58) und KUNZ (55) hervor, daß örtliche Wundinfektionen, mangelhafte postoperative Sekretableitung, chronische Infektion, bindegewebige Proliferation mit Narbeneinscheidungen und nicht zuletzt Folgen der Radiodermatitis die Häufung der Armödeme begünstigen. Vor allem aus den Erfahrungen von KIRSCHNER geht hervor, daß durch operative Entfernung von Narbeneinscheidungen eine Besserung des ödematösen Zustandes erzielt werden kann, daß aber letztlich eine sichere Unterscheidung der Hautverände-

rungen nach Anteil der lymphangischen oder venös bedingten Ödeme nicht möglich sei. Neten der Phlebotomie werden konservative Maßnahmen, wie Wickeln der Arme, pneumatische Kompressen und Hochlagern des Armes propagiert.

Schließlich hat noch die Entstehung des Lymphangiösarkoms auf dem Boden eines postoperativ entstandenen Armödems Bedeutung, wozu WOLFF (55) neten 2 eigenen Fällen im Weltschrift 64 Fälle auffinden konnte.

Die vorgerannten Fälle mit Mammacarcinom, die der Vorbestrahlung, der eingeschränkten Radikaloperation und der Nachtestrahlung unterzogen wurden, sind nunmehr Gegenstand einer Untersuchung hinsichtlich des Auftretens einer seitentezogenen Armschwellung innerhalb von 12 Monaten nach Einsetzen der Behandlung. Eine quantitative Einschätzung der vorgefundenen Armödeme wurde in der Form gewählt, daß unter Stärke I die Aufhebung der normalen Hautfältelung an Hand und Unterarm ohne Funktionseinschränkung, unter Stärke II zusätzlich eine meßbare Umfangdifferenz der oberen Extremität mit Faustschlußbehinderung und unter Stärke III eine hochgradige, schmerzhafte ödematöse Schwellung des ganzen Armes bei gleichzeitiger Bewegungseinschränkung der regionären großen und kleinen Gelenke verstanden wurde.

Aus der Tabelle 9 ist ersichtlich, wie sich Armödeme in unserem Krankengut während einjähriger Beobachtung entwickelt haben. Auffallend ist die Bevorzugung des ersten Quartals nach Therapiebeginn, das heißt jene

Behandlungsphase, in die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Vorbestrahlung, die Operation und vereinzelt auch die Nachbestrahlung fielen. Bei insgesamt 12 objektiviertaren Armödemen am Ende des 1 Behandlungsjahres entfielen bereits 7

auf diese Behandlungsphase. Weiterhin verdient die Tatsache Beachtung, daß von diesen 7 Fällen mit Armödem allein 4 der klinischen Gruppe vom Stadium II angehörten, somit jenen Fällen, bei denen axilläre Drüsen festgestellt und entfernt worden waren.

| nach Monaten | 3    | 6    | 9    | 12   |
|--------------|------|------|------|------|
| Stadium I    | 4    | 5    | 5    | 7    |
| Stadium II   | 7    | 10   | 11   | 12   |
| Gesamt       | 11   | 15   | 16   | 19   |
| °/o          | 13,9 | 18,9 | 20,2 | 24,0 |

Ödembefall bei 79 Patienten im Stadium I u. II innerhalb des ersten Behandlungsjahres

Tabelle 9

ren. Der ganzen Verlaufskurve ist überdies abzulesen, daß die Häufung von Armödemen bei jenen Patienten, bei denen eine Teilresektion des axillären Fettgewebes wegen objektivierbarer Drüsen durchgeführt wurde, im Durchschnitt doppelte Belastung gegenüber jenen ohne Einbeziehung des plexus axillaris aufweist.

Die quantitative Bemessung des am Ende des ersten Behandlungsjahres vorliegenden Armödemes entsprach bei 10 Patienten (= 83,3 %) dem Stärkegrad I, und bei je einem Patienten (= je 8,3 %) dem Stärkegrad II, beziehungsweise III. Innerhalb der ersten 3 postoperativen Wochen wurde eine Häufung temporär auftretender ödematöser Schwel-

lungen des seitenbezogenen Armes beobachtet, die wir als direkte Auswirkung des operativen Eingriffes auffaßten. Mit Abklingen des reinen Operationstraumas war größtenteils auch ein Nachlassen der peripheren und regionären Ödembereitschaft festzustellen. Zur Behandlung der ödematösen Schwellung aller Grade hat sich nach unserer Erfahrung allein schon das Lagern des Armes in Abduktion bewährt und weiterhin die Anwendung von Bandagen und feuchten Kompressen.

Zur Nachuntersuchung der vorgenannten 79 Patienten konnten nach 2 Jahren 61 und nach 3 Jahren 48 Fälle eingehend überprüft werden. Es zeigte

sich dabei, daß nach 1 Jahr bei 19 Patienten eine mehr oder minder ödematöse Schwellung aufzufinden war, während unter den 48 Patienten der 3-Jahresgrenze 22 Ödeme geboten hatten. Der Tabelle 10 ist zu entnehmen, welchen Anteil dabei die jeweiligen Stadien des Tumorleidens hatten. Der Anteil der Ödemträger ohne nachweisbares Rezidiv fiel nach dem 2. Behandlungsjahr deutlich ab und bezog sich mehr und mehr auf Fälle mit Tumorrezidiven auch der fort-

| nach Jahren   | 2    | 3    |
|---------------|------|------|
| ohne Rezidiv  | 9    | 5    |
| Stadium I     | 7    | 7    |
| " II          | 1    | 3    |
| " III         | 2    | 5    |
| " IV          | 0    | 2    |
| Gesamt        | 19   | 22   |
| Patientenzahl | 61   | 48   |
| %             | 31,1 | 45,8 |

Ödemhäufung bei verschiedenen Patientenzahlen nach dem 2. und 3. Jahr bezogen auf Stadienänderung

Tabelle 10

geschrittenen Stadien. Es läßt sich jedoch im Vergleich der Tabellen 9 und 10 deutlich ablesen, daß bereits im ersten Behandlungsjahr auch ohne tumorbedingte Kompression auf den Axillabereich es zu prozentual häufigen Armschwellungen kommt, die allein als Effekt der zur Anwendung getrachten Behandlungsmethode aufgefaßt werden können. Im besprochenen Krankengut entfallen unter den Ödemträgern der ersten 9 Behandlungsmonate durchschnittlich 50 % auf das nachgewiesene Tumorstadium II, somit also auf jene Gruppe von Patienten, bei denen man zu einer Einbeziehung des axillären Fettgewebes in den Operationsvorgang gezwungen war.

### Bestrahlungsmethoden beim Mammacarcinom:

Die Röntgenbestrahlung beim Mammacarcinom beruht grundsätzlich darauf, sowohl den Primärtumor als auch die zur Nahmetastasierung prädisponierten Lymphdrüsen, wie die axillären, die infra- und supraclaviculären, die parasternalen und schließlich auch die vordere Thoraxwand zu erfassen. Für die Bestrahlung des Primärtumors beziehungsweise der vorderen Thoraxwand stehen die Möglichkeiten der tangentialen Stehfeldbestrahlung und die Bewegungsbestrahlung zur Verfügung. Alle Methoden jedoch haben die Grundforderung zu erfüllen, daß neben einer optimalen Dosishomogenität im Mantelbezirk des Thoraxquerschnittes die weitgehende Aussparung der Lunge und gegebenenfalls auch des Herzens gewährleistet ist. In vielgestaltigen Modifikationen ist man von der früher von WINTZ vorgeschlagenen Anwendung eines einzigen Großfeldes mit Einschluß der Lymphdrüsenkette bis zur Supraclaviculargrube abgegangen und verfährt mit Rücksicht auf die zu große Allgemeinbelastung derart, daß von mehreren, lückenlos aneinander gereihten Feldern aus bestrahlt wird. Es werden in diesem Zusammenhang eine Reihe von Methoden in der Literatur angegeben, die sich nach dem Einfallswinkel, nach der Tubuslänge oder der Art der Zusatzfelder unterscheiden.

An unserer Klinik wird bei Patienten im Stadium I und II die präoperative Strahlentherapie routinemäßig durchgeführt, wobei die Mamma selbst mit einer Herddosis von 3 500 bis 4 000 r belastet wird und auf die abführenden

Lymphwege parasternal, axillär und supraclaviculär eine Oberflächendosis von jeweils rund 3 000 r verabfolgt wird. Der Fokus-Haut-Abstand wurde mit 40 cm gewählt, der für das Axillafeld auch mit 30 cm. Durchschnittlich wird während der etwa 5 Wochen dauernden Röntgentiefenbestrahlung täglich je ein mediales oder laterales Mammafeld und ein regionäres Drüsenfeld mit 250 R/O pro Feld bestrahlt. Handelte es sich um sehr voluminöse Mammae oder war zum Zeitpunkt der Bestrahlung bereits bekannt, daß eine Operation nicht folgen werde, so wurden pro Mammafeld maximal 4 000 R/O verabreicht. Zur Anwendung der Mammafelder wurde die Patientin in Schräglage gebracht und die betreffende Mamma derart unterbaut und durch den aufgesetzten Tubus komprimiert, daß ein Tiefendurchmesser von etwa 10 cm erreicht werden konnte. Bei der mit dieser Methode erzielten Herddosis kommt es zur Devitalisierung und weitgehenden Vernichtung des Tumors. Das später durchmusterte Ablationspräparat ließ meist nur noch Restgewebe erkennen.

Diese Form der Röntgentiefenbestrahlung findet an unserem Krankengut sowohl bei der Vor- wie auch Nachbestrahlung Anwendung und wird nur im Ausnahmefall abgewandelt. Dies trifft dann zu, wenn Hautveränderungen, Allgemeinbefund oder streng lokalisierte Rezidive dazu zwingen oder aber wenn den Wünschen des Patienten Rechnung getragen werden muß.

Handelt es sich um die Stadien I und II, so wird 4 bis 5 Wochen nach Beendigung der Vorbestrahlung die Operation

angeschlossen und mit der Nachbestrahlung dann begonnen, wenn eine völlige Abheilung der Operationswunde, dies ist nach etwa 4 Wochen zu erwarten, festzustellen ist. Zeitliche Folgen und Gesamtdosierung der Nachbestrahlung richten sich dann nach dem Grad der Hautverträglichkeit.

Im Stadium III und IV des Mammacarcinoms werden, wenn irgendwie durchzuführen jeweils eine erste und zweite Tiefenbestrahlung verabreicht. Die Anordnung der Felder oder die Form der Ausblendung muß sich beim fortgeschrittenen Carcinom wie auch bei postoperativ sich einstellenden Lokalrezidiven dem jeweiligen Befund anpassen.

Infolge der im besprochenen Krankengut zur Anwendung gebrachten, relativ harten Strahlenqualität bei 250 kV sowie einer Filterung von 1mm Kupfer kam es in den meisten Fällen lediglich zu einer mittleren Rötung beziehungsweise Pigmentierung der Haut. Die trockene Form der Radio-dermatitis wurde mit neutralem Puder behandelt, während sich bei exsudativen Formen Chomelan-Salbe als erfolgreich erwies.

Wenn bei der Behandlung des benannten Krankengutes ganz bewußt die Bedeutung der Vorbestrahlung unterstrichen und hinsichtlich der Radikalität des operativen Eingriffes Einschränkungen gemacht wurden, so stützt sich diese Maßnahme auf eine Reihe von Überlegungen und Erfahrungen, wie sie auch von namhaften Autoren niedergelegt wurden. Gerade von chirurgischer Seite werden der Wert und die Zweckmäßigkeit der präoperativen Bestrahlung des Mamma-

tumors und der abführenden Lymphwege bezweifelt. Dahin-  
gehende Begründungen bringen die Befürchtung zum Aus-  
druck, daß durch strahlenbedingte Bindegewebswucherun-  
gen der operative Akt erschwert werden könne, daß die  
zwischen Probeexcision und notwendiger Mastektomie  
verstreichende Zeitspanne einer Abschwemmung von Krebs-  
zellen Vorschub leiste, zumal die zu erwartende Radio-  
dermatitis weiter verzögernd wirke, und daß schließlich  
man durch die Vorbestrahlung das Risiko eingehe, den  
Patienten später nicht mehr zur Operation bewegen zu  
können. Unsere Erfahrungen gehen dahin, daß durch strah-  
lenbedingte Hautveränderungen der Zeitpunkt der Operation  
nicht nennenswert verschoben und auch der Eingriff selbst  
durch gewebliche Veränderungen nicht erschwert wurden.  
Begründeter ist der Einwand hinsichtlich der provozier-  
ten Streuung durch die Probeexcision. Wir sind der Über-  
zeugung, daß im Falle einer mechanisch provozierten Streu-  
ung in regionäre Lymphbahnen, die zeitlich exakt nicht zu  
bestimmen ist, bereits die Tiefenbestrahlung einen ab-  
schirmenden Effekt ausübt in der Form, daß lymphogene  
Ausbreitungswege verödet und abströmende Krebszellen  
devitalisiert werden. Andererseits läßt die konsequent  
durchgeführte Tiefenbestrahlung eine erhebliche Schädli-  
gung des Tumors selbst erwarten, wodurch wiederum eine  
bedeutsamere Zellstreuung bei der eigentlichen Ablatio  
verhindert wird. In diesem Zusammenhang verdient die  
Probeexcision aus diagnostischen Gründen näher beurteilt  
zu werden. Sie wird dann durchgeführt, wenn tastbare  
Konsistenzvermehrungen innerhalb des Brustdrüsenkörpers

Zweifel an der Gutartigkeit des Gewebes aufkommen lassen. Es ist bekannt und wurde in zahlreichen Veröffentlichungen auch bekräftigt, wie schwierig es im Einzelfall sein kann, den einmal getasteten, verdächtigen Tumor tatsächlich aufzufinden oder aber im Rahmen einer Probeexcision eben diesen typischen Gewebsteil zu demarkieren. Verschiedentlich wird die Forderung nach einer grundsätzlichen Probeextirpation gestellt. In Anbetracht dieser Schwierigkeiten in der Diagnosefindung ist jegliche Erweiterung und Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten willkommen. Wie an vielen anderen Kliniken ist zum Beispiel die Röntgenuntersuchung der Mamma, deren historische Anfänge bis in das Jahr 1913 zurückreichen, neuerdings auch in unserer Klinik ein fester Bestandteil in der Diagnostik der Mamma-Tumoren geworden. Bei guter Zusammenarbeit zwischen Chirurg und Röntgenologe läßt sich die Indikation zur Biopsie mehr und mehr einschränken, wobei folgende Grundsätze gelten:

1. Liegt klinisch ein maligner Tumor vor, der röntgenologisch bestätigt wird, so kann die Probeexcision unterlassen und sofort mit der Therapie begonnen werden.
2. Bei unsicherer klinischer Diagnose erlaubt in vielen Fällen ein gleichzeitiger hinweisender Röntgenbefund die Feststellung der Tumorposition, den Ort der maximalen Gewebsverdichtung oder bei Kontrollen den Grad einer eventuellen Malignität. In diesen Fällen ist eine ausgedehnte Extirpation angezeigt.

Die Mammographie stellt ohne Zweifel ein wichtiges diagno-

stisches Hilfsmittel dar und dürfte bei fortschreitender Verfeinerung der Technik den Prozentsatz notwendig erscheinender Probeexcisionen senken.

Die vielfach ausgesprochene Befürchtung, Patienten könnten nach erfolgter Vorbestrahlung nicht mehr zur Operation bewegt werden, hat sich in unserem Krankengut in zunehmendem Maße entkräften lassen. Wir sind, soweit individuell zumutbar, dazu übergegangen, den Patienten bei Feststellung des Malignoms unmißverständlich über die Notwendigkeit der kombinierten Behandlung aufzuklären. Demzufolge konnten wir eine erfreuliche Reduzierung der Therapieunterbrechungen verzeichnen.

Die Überwachung der nur bestrahlten oder kombiniert behandelten Patienten wird in der Form an unserer Klinik durchgeführt, daß innerhalb der ersten 2 Jahre regelmäßig alle 3 Monate und innerhalb der folgenden Jahre alle 6 Monate Nachuntersuchungen abgesprochen werden. Die Zahl der Patienten, die regelmäßig die Termine wahrnehmen, nimmt stetig zu und es wird dadurch eine aufschlußreiche statistische Arbeit ermöglicht.

### Die Röntgenmenolyse:

Bei der Besprechung der endokrinen Zusatztherapie wurde bereits auf die Bedeutung der hormonellen Umstimmung des tumortragenden Organismus hingewiesen. Letztlich ist jeder Schritt der Zusatzbehandlung - abgesehen von der Anwendung der Cytostatika - darauf ausgerichtet, alle hormonellen Faktoren, die das Wachstum des Tumors stimulieren könnten, auszuschalten. Um die Bedeutung der Östrogene bei der Stimulierung des Mammacarcinom wissend, ging man dazu über, eine sogenannte prophylaktische endokrine Behandlung anzubahnen, die auf nichts anderes abzielt, als auf eine früh einsetzende Dauerbehandlung, nämlich die Ausschaltung der Östrogene. Einfachste und wichtigste Form dieser endokrinen Dauerbehandlung stellt die Kastration dar. In früheren Kapiteln wurde bereits darauf hingewiesen, daß die operative oder strahlentbedingte Ausschaltung der Ovarien nicht gleichbedeutend ist mit völligem Versiegen der Östrogenproduktion. Es ist vielmehr damit zu rechnen, daß akzessorische Bildungsstätten einspringen oder aber daß mit der Röntgenmenolyse allein auf die Zeiteinheit bezogen nur ein langsames Atklingen der Östrogenausschüttung seitens der Ovarien erwartet werden darf.

Über die Kastration wie auch über die paradoxe Hormontherapie gehen die Meinungen hinsichtlich der Vertretbarkeit beim Mammacarcinom stark auseinander. Dies geht auf die allgemein gemachte Beobachtung zurück, daß neben günstiger Beeinflussung des Tumorgeschehens durch paradoxe Hormontherapie gerade durch diese ebenso ein tumorbegün-

stigender Effekt erwartet werden muß. Auch wenn gewöhnlich davon ausgegangen wird, daß die Kastration wie auch die paradoxe Hormontherapie bei geschlechtsreifen Frauen und bei Frauen bis zu 10 Jahren nach der Menopause sinnvoll seien, so dürften neuere Untersuchungen und Ergebnisse der Forschung mit den Barr'schen Zellkernkörpern beim Brustkrebs der Frau zu einer begründeten Zurückhaltung bei der Anwendung von Kastration und männlichen Hormonen überleiten. In zahlreichen Arbeiten werden die Häufigkeit, Relation und vor allem die Sicherheiten der Bestimmbarkeit im histopathologischen Substrat herausgestellt (59, 60, 61, 62). Grundsätzliche Untersuchungen gehen auf BARR zurück, der die am Zellkernrand vorkommenden Gebilde ungleich häufiger bei weiblichen Tieren und Menschen aufgefunden hatte. In den zugezogenen Arbeiten wird jedoch immer wieder die Warnung laut, daß selbst bei fachkundigster färbereischer Methode die Wertigkeit des Sexchromatins nicht eindeutig zu belegen sei. Eine große Zahl der untersuchten Zellformationen ergab den sicher hinweisenden Befund einer zellkernmorphologischen weiblichen Zugehörigkeit, während jedes fünfte Carcinom zellkernmorphologisch männlich aussah (59). Bei den sogenannten männlichen Carcinomen war die Prognose signifikant schlechter. Weiterhin wird übereinstimmend davor gewarnt, im Falle der zellkernmorphologisch männlich erscheinenden Carcinome die Kastration und die Verabreichung männlicher Hormone anzuwenden.

In unserem Krankengut konnte sich die therapeutische Kon-

zeption nicht auf zellmorphologische Besonderheiten stützen, da die dahingehenden Untersuchungen noch nicht auf breite Basis gestellt sind. Wir werden uns jedoch in stärkerem Maße dahingehend orientieren, da sich zahlenmäßig bedeutsame Untersuchungen klar für die Notwendigkeit derartiger Zusatzbestimmungen aussprechen.

In Anbetracht des vorher Besprochenen haben wir beim Mammacarcinom routinemäßig eine Kastrationsbestrahlung durchgeführt ohne Rücksicht auf die Stadienzugehörigkeit bei all den Patienten, die sich im geschlechtsreifen Alter befanden oder bei jenen, die nicht weiter als 5 Jahre von der Menopause entfernt waren. Die Patienten im Stadium I und II wurden nach der vorher beschriebenen Behandlungsmethode im Anschluß an die Nachbestrahlung der Röntgenmenolyse unterzogen. Sie erhielten jeweils 2 Unterbauch- und 2 Sakralfelder, wobei sich die Oberflächendosen nach dem Grad der regionären Weichteilausbildung zu richten hatten. Während der vorgenommenen 2 Sitzungen erhielt jedes Ovar eine Herddosis von 450 bis 500 R/t.

Inwieweit die Röntgenmenolyse oder die Ovariectomie angewandt werden sollte, ist Gegenstand verschiedener Überlegungen. Nach den Einwänden gegenüber der Röntgenmenolyse verdient die Tatsache Beachtung, daß durch die Röntgenmenolyse einerseits eine nur unvollkommene Ausschaltung der wesentlichen Bildungsstätte für Östrogene resultiert und dies weiterhin in einem zeitlich gesehen schleppenden Vorgang. Darüber hinaus darf die Frühmetastasierung beim Mammacarcinom, wie in vorherigen Kapiteln bereits ange-

führt, in die Ovarien nicht unterschätzt werden, zumal eine Tiefenbestrahlungsdosis ausreichend zur Tumorvernichtung im Herd nicht verabfolgt wird.

Bei allen Überlegungen dürfte jedoch nach den Ergebnissen der Untersuchungen mit Sexchromatinen die Kernmorphologie im Carcinomgewebe eine gewichtige Stellung bei Anwendung jeglicher endokriner Zusatztherapie, sei es durch Ausschaltung oder Substitution, mehr und mehr einnehmen.

Darstellung unserer Behandlung des Mammacarcinoms:

Stadium I

Vorbestrahlung (HD der Mamma selbst 3500 - 4000 R)

Eingeschränkte Radikaloperation (mit Entfernung des pect.major  
et minor, jedoch ohne Ausräumung der Axilla)

Nachbestrahlung (analog der Vorbestrahlung)

Röntgenmenolyse (HD pro Ovar 450 - 500 R) bis 5 J. nach Menopause

Stadium II

Vorbestrahlung (HD der Mamma selbst 3500 - 4000 R, zusätzliches  
Sternalfeld bei Primärtumor im inneren Quadranten bei  
Stadium I und II und bei Nachbestrahlung)

Eingeschränkte Radikaloperation (wie in I, jedoch mit Teil-  
ausräumung der Axilla)

Nachbestrahlung (analog der Vorbestrahlung evtl. mit Sternalfeld)

Röntgenmenolyse (wie Stadium I)

Stadium III

Röntgenmenolyse (wie Stadium I und II)

1. und 2. Tiefentbestrahlung. Fokus-Haut-Abstand, Feldgröße und  
HD richten sich nach der Tumorlokalisation.

Hormonelle Behandlung:

Testoviron-Depot alle 2 Wochen über Monate.

bei starker Virilisierung: Notandron 200-300 mg pro Monat

Anatole Hormone (Primobolan-Depot, Durabolin)

Adrenalektomie und Hypophysektomie: nie

Stadium IV

Keine Bestrahlung. Eventuell Schlingenabtragung.

Symptomatische Behandlung.

Testoviron-Depot, Östrogene über 70 Jahre, anatole Hormone,  
Cortison.

### Ergebnisse der Nachuntersuchungen:

Im Zeitraum von 1949 bis 1959 wurden an der Chirurgischen Klinik Augsburg insgesamt 205 Patienten mit Mammacarcinom der verschiedensten Stadien, Vorbehandlungsarten und Behandlungsmethoden untersucht und in vorangestellten Kapiteln besprochen. Ein Teil dieser Fälle ist geeignet, anhand der mehrjährigen Beobachtungs- und Überwachungszeit über die Wertigkeit der angestellten Behandlungsmethoden Aufschluß zu geben. Jeder Untersucher wird vor die gleich schwierige Aufgabe gestellt, unter Berücksichtigung der vielfältigen Fehlerquellen bei einer statistischen Erhebung, die sich über Jahre erstreckt, eine objektive statistische Ausbeute mit Aussagewert zu verwirklichen. Wir haben es bei der Beurteilung der Nachuntersuchungsergebnisse bewußt unterlassen, auf die 10 Jahre-Überlebenszeit einzugehen, da einer Abschätzung unseres Krankengutes der Makel der kleinen Zahl anhaften würde. Wir haben daher lediglich Berechtigung, über die Überlebensquoten bis zu 5 Jahren auszusagen.

Während die Überschau nach 2 und auch 3 Jahren sich auf einen befriedigenden Prozentsatz stützen kann, fallen die Nachuntersuchungsquoten nach diesem Zeitraum ungleich stärker ab.

Von den in Tabelle 7 unter A aufgeführten Patienten waren nach 2 Jahren 61, nach 3 Jahren 48 und nach 5 Jahren noch 37 erreichbar und zur statistischen Zuordnung geeignet. Ein ähnlicher Quotenabfall fand sich in jener Patientengruppe, die unter Gruppe B aufgeführt zum Vergleich aufgeführt wurde.

Die Nachuntersuchungsergebnisse stützen sich auf die Unterlagen etwaiger Nachbehandlungen, Nachuntersuchungsprotokolle und teilweise auf Rückfragen bei den behandelnden Ärzten. Konnten keinerlei Nachforschungen angestellt werden, so wurden diese Fälle aus der Statistik herausgenommen und als nicht existent betrachtet.

Der Tabelle 11 ist zu entnehmen, wie sich die zur Untersuchung geeigneten

Fälle der Beobachtungsgruppen A und

B nach den verschiedenen Zeiträumen zahlenmäßig verhalten. Es geht daraus hervor,

daß jene Fälle aus Gruppe A, also jene, die nach der Vorbestrahlung

| Resultate nach 5 Jahren | A    |      | B    |      |
|-------------------------|------|------|------|------|
|                         | Zahl | o/o  | Zahl | o/o  |
| Lebend                  | 27   | 46,8 | 29   | 45,3 |
| Ca-Tod                  | 21   | 26,6 | 22   | 34,4 |
| andere Todesursache     | 4    | 5,1  | 2    | 3,1  |
| nicht auffindbar        | 17   | 21,5 | 17   | 11,2 |
| Gesamtzahlen            | 29   | 100  | 64   | 100  |

5-Jahres-Überlebensquoten der beiden Untersuchungsgruppen

Tabelle 11

sowohl der eingeschränkten Radikaloperation wie auch der Nachbestrahlung und Röntgenmenolyse unterzogen wurden, eine gering höhere Überlebensquote am Ende des 5. Jahres aufweisen, als die Fälle, die mit oder ohne Vorbestrahlung, mit der Radikaloperation nach Rotter-Halsted, sowie mit oder ohne Nachbestrahlung und Röntgenmenolyse behandelt wurden. Erfast wurden jeweils Fälle der Stadien I und II. Unter den jeweils nicht auffindbaren Fällen dürfte noch eine mehr oder minder große Anzahl von

Patienten versteckt sein, die entweder noch lebend oder ebenfalls an der Grunderkrankung verstorben sind.

Hinsichtlich der Ausbildung von Armödemen ergaben sich bei der 5-Jahresgrenze signifikante Unterschiede zwischen Gruppe A und B. Der Prozentsatz an Armödemen unter der Behandlungsgruppe A

lag bei 29,7 %, während der in der Behandlungsgruppe B bei 41,4 % sich bewegte. Es bleibt daher zu überlegen, durch welche Faktoren die Häufung von

| Gruppe | Gesamtzahl  |   | davon Ödeme |      |
|--------|-------------|---|-------------|------|
|        | nach Jahren |   | Zahl        | %    |
| A      | 37          | 5 | 11          | 29,7 |
| B      | 29          | 5 | 12          | 41,4 |

Ödemhäufung der Überlebenden  
nach 5 Jahren

Tabelle 12

Armödemen in der Gruppe B, also derer nach klassischer Radikaloperation gefördert wird. Nach den in früheren Kapiteln Gesagtem dürfte die Schonung der axillären lymphatischen Systeme bei der eingeschränkten Radikaloperation hierbei eine bedeutsame Rolle spielen.

### Zusammenfassung:

Die vorliegende Arbeit hatte auf eine Auseinandersetzung mit den Problemen des Mammacarcinoms ganz allgemein und auf eine kritische Bemerkung einer an ausgesuchtem Krankengut geübten routinemäßigen Behandlungsmethode abgezielt. In Würdigung der derzeit herrschenden unterschiedlichen Auffassungen über eine optimale Therapieform beim Mammacarcinom war es unerlässlich, auf einige Grundprobleme in der Fragestellung nach der Entstehung, der Begünstigung und nach dem eventuell endokrin abhängigen Schicksal des Carcinoms der weiblichen Brustdrüse einzugehen. Gerade der unbestrittenen Einflußnahme des Endokriniums wurde daher eine breitere Aussprache gewidmet. Im Rahmen dieser Arbeit war es nicht möglich, aus der Fülle der erreichbaren Veröffentlichungen zu diesem Themenkreis eine abrundende Übersicht zu entwerfen. Es wurden vielmehr eine Reihe von Fragen, die sich auf die Stellung des Mammacarcinoms im weiblichen Organismus, auf die Bedeutung der Östrogene und Androgene und der übergeordneten endokrinen Zusammenhänge und nicht zuletzt auf zellmorphologische Besonderheiten beziehen nur aufgeworfen und zur Diskussion gestellt.

In konkreter Form wurde jedoch zu einer Behandlungsmethode Stellung genommen, die von einer Minderheit der Autoren als vertretbar und in mancher Hinsicht den sonst geübten Behandlungsverfahren als überlegen angesehen werden kann. Diese Art der routinemäßigen Behandlung wurde unter einem ausgesuchten Krankengut von 205 Patienten

mit Mammacarcinom der Chirurgischen Klinik Augsburg im Zeitraum von 1949 bis 1959 insgesamt 79 Patienten zuteil. Um gewisse Kriterien des Tumorverlaufes herauszustellen, wurde eine Vergleichsgruppe von insgesamt 64 Patienten aufgestellt, die durchwegs neben der klassischen Radikaloperation nach ROTTER-HALSTED mit oder ohne Vorbestrahlung, Nachtestrahlung oder Röntgenmenolyse versorgt worden waren. Die Zuordnung der Fälle aus beiden Behandlungs- und Beobachtungsgruppen erfolgte nach den Empfehlungen des Kopenhagener Kongresses in Anlehnung an das TNM-System in 4 Stadien.

Hinsichtlich der Altersverteilung zeichnete sich ab, daß die Befallsquoten des mittleren Lebensalters, also jener Altersstufen, die in einer hormonellen Umstellung begriffen sind, nach einem rapiden Anstieg um das 40. Lebensjahr ungleich stärker befallen sind, als etwa jene des geschlechtsreifen Alters. Diese Beobachtung deckt sich mit den Beobachtungen sehr zahlreicher Autoren.

In Bezug auf die Häufung von Mammacarcinom bei Patienten, die entweder keine oder eine oder mehrere Schwangerschaften hinter sich hatten, ergab sich eine auffällige Verschiebung mit Belastung jener ohne Schwangerschaften von 23,9 %. Die Beziehungen zwischen Mammacarcinom und Schwangerschaft oder Laktationsperiode konnte wegen Mangels an Fällen nicht bearbeitet werden.

Zur Frage der Tumoranamnese und der sogenannten Verschleppungszeit konnte festgestellt werden, daß erhebliche Verzögerungen zwischen Tumorentdeckung seitens des

Patienten und Einsetzen einer gezielten Therapie vorherrschen. Im untersuchten Krankengut konnte bei etwa 39 % der Fälle eine Verschleppungszeit von über 6 Monaten festgestellt werden. Daraus resultiert gewiß auch der relativ hohe Prozentsatz derer, die in einem bereits fortgeschrittenen Stadium zur Behandlung kamen.

Die histologische Zugehörigkeit der hier besprochenen Mammacarcinome bezog sich in nahezu 64 % auf das scirrhöse Carcinom und es folgten das solide Carcinom mit 12,6 % und das Adenocarcinom mit 8,2 %.

Eine bevorzugte Lokalisation der Mammacarcinome fand sich ähnlich wie in großen Statistiken im oberen äußeren Quadranten und in Brustmitte mit Mamillengegend.

Hauptanliegen der vorliegenden Arbeit war es, die Bedeutung der an unserer Klinik geübten Behandlung des Mammacarcinoms herauszustellen. Wir vermochten angesichts der Beobachtungen und Behandlungsergebnisse festzustellen, daß die Röntgentiefenbestrahlung in sinnvoller Ergänzung des operativen Vorgehens eine noch immer bedeutsame Stellung einnimmt. Wir schätzen den Wert einer Vorbestrahlung mit voller Tumordosis hoch ein und halten eine Einschränkung der klassischen Radikaloperation für vertretbar. Die hier geübte Radikaloperation bezog sich durchwegs auf Mitentfernung der Mm. pectorales major et minor und auf Teilausräumung der Axilla nur dann, wenn zum Beispiel im Stadium II eine axilläre Drüsenbeteiligung feststand. Wir gehen davon aus, daß die Strahlentherapie regionäre Absiedelungen im Lymphsystem wirkungs-

voller zu erfassen vermag, als es mit der gar erweiterten Radikaloperation gelänge. Zudem kann erfahrungsgemäß der Strahlentherapie unterstellt werden, daß eine Verödung der betroffenen Lymphsysteme resultiert und in den Körper ausgestreute Krebszellen dank der Strahlenschädigung eine zumindest zeitlich gesehene Hemmung der Aussaat bewirkt. Die sonst geübte Axillaausräumung mit der bekannt gehäuften Neigung zu postoperativen Ödemen kann daher unseres Erachtens unterbleiben. Die vielfach genannten Komplikationen nach Vorbestrahlung, wie Radio-dermatitis, ungünstiger Einfluß auf das zu operierende Gewebe, die verzögerte Wundheilung nach Mastektomie, der resultierende Aufschub der Radikaloperation oder die Neigung des Patienten, die kombinierte Behandlung vorzeitig abubrechen, nahmen in unserem Krankengut keinen gravierenden Einfluß. Die Häufung des behandlungsbedingten Armödems wurde nach den Tabellen 9 und 12 erläutert und es konnte festgestellt werden, daß in der Gruppe der durch klassische Radikaloperation versorgten Patienten eine signifikante Häufung nach der 5-Jahresgrenze vorliegt.

Als Form der endokrinen Zusatztherapie haben wir die Röntgenmenolyse grundsätzlich bei geschlechtsreifen Frauen und bis zu 5 Jahren nach der Menopause durchgeführt. Nach den zur Frage der Ovariectomie oder Röntgenmenolyse erschienenen sehr zahlreichen und umfangreichen Arbeiten, bedarf die Bedeutung der Kastrationsbestrahlung im Hinblick auf die unzureichende ovarielle Östrogenausschal-

tung und in Anerkennung der bevorzugten Frühmetastasierung in die Ovarien einer kritischen Prüfung.

Die Untersuchungsergebnisse der 5-Jahres-Überlebensquoten nach unserem Krankengut zeigen eine minimale Verbesserung der Resultate gegenüber jener Gruppe von Patienten, die nur teilweise Vor- oder Nachbestrahlung, jedoch aber die klassische Radikaloperation erhielten.

Es kann weiterhin festgestellt werden, daß durch breitere Anwendung der Röntgendarstellung der weiblichen Brust ein sehr wertvolles diagnostisches Hilfsmittel zur Verfügung steht, das aufschlußreiche Verlaufskontrollen und nicht zuletzt den Verzicht auf Probeexcision im Einzelfall gestattet.

Über das Wesen des Carcinoms der weiblichen Brustdrüse, deren histopathologische Zusammenhänge und hormonelle Abhängigkeit und weiterhin über die Möglichkeiten der operativen und konservativen Behandlung liegt eine unübersehbare Fülle von Literatur auf, die bei dem jetzigen Stand der Erkenntnisse jedoch keine allgemein gültige Handhabe zu geben vermag. Sehr wesentliche Zusammenhangsfragen im Schicksal des Tumors bleiben weiterhin ungelöst ebenso wie die Frage nach einer allein gültigen Behandlungsmethode.

## Literaturnachweis:

### 1) BUTENANDT, A.

Zur physiologischen Bedeutung des Follikelhormones und der östrogenen Wirkstoffe für die Genese des Brustdrüsenkrebses und die Therapie des Prostatakarzinoms.

Dtsch.med.Wschr. 75,5, (1950)

### 2) GRANT, R.N.

The surgical significance of the subareolar lymph plexus in cancer of the breast.

Surgery, S.Louis 33, 71, (1953)

### 3) MEISTER, T.

Beitrag zur Klinik und Therapie des doppelseitigen Mamma-Ca.

Oncologia 6, 27-43, (1953)

### 4) WANKE, R.

Aktuelle Probleme der Behandlung des Mamma-Ca.

Dtsch.med.Wschr. 78, 20:727 (1953)

### 5) BAGYO, L., MEGYERI, L. und TOTH, K.

Über die benignen Erkrankungen der Mamma

Zentralbl.f.Chir. 89:19, S. 721 (1964)

### 6) RUEFF, F.

Die Problematik der gutartigen Mammatumoren.

Münch.med.Wschr. 105, 508-513 (1963)

7) KRATOCHVIL, K

Zur Frage der Röntgenvorbestrahlung und Therapie  
des beginnenden Mammacarcinoms

Fortschr. aus d. Gebiet der Röntgenstrahlen 91,  
S. 780 (1959)

8) HOFMEISTER, H.

Zur Abbildung einer Mammaamputation Romeyn de  
Hooghes aus dem Jahre 1688

Münchn.med.Wschr. 22, S.1162 (1961)

9) WANKE, R.

Aktuelle Probleme der Behandlung des Mammacarcinoms  
Dtsch.med.Wschr. 78,20:727 (1953)

10) EMERSON, W.

Pathology of primary and recurrent carcinoma of the  
human breast after administration of steroid hormones.  
Cancer 6, 4:641 (1953)

11) KENNEDY, B.J.

The present status of hormone therapy in advanced  
breast cancer.

Radiology 69, 3:330 (1957)

12) UFER, J.

Grundlagen und Praxis chemischer Tumorbehandlung  
2. Symposium Freiburg 1953

13) BAUER, K.H.

Das Krebsproblem.

Berlin-Göttingen-Heidelberg 1949

14) TURAI, J.

Möglichkeiten der Prognosestellung bei Mammacarcinom  
und Lenkung der Hormontbehandlung durch die Gewebe-  
kultur.

Zentralbl.f.Chir. 5, 198 (1960)

15) SCHINZINGER, L.

Die Kastration der Frau

Münchn.med.Wschr. 52, 1724 (1905)

16) WANKE, R.

Aktuelle Probleme der Behandlung des Mammakarzinoms.  
Karzinom und Karzinombehandlung. Vorträge der  
Kieler Karzinomtage 1952

Urban & Schwarzenberg 1953

17) HUGGINS, Ch.

Hormonabhängige Geschwülste

Klin.Wschr. 36, 23:1102 (1958)

18) SCHÖNBAUER, L.

Die Grundlagen der Hormontherapie des Karzinoms.

Wien.klin.Wschr. 69, 17:289 (1957)

19) VIRIEUX, Cl.

Untersuchungen über Häufigkeit und Entstehungsweise  
von Krebsmetastasen in den Eierstöcken.

Gynaecologia (Basel) 153:209 (1962)

20) KIRCHHOFF, H.

Methoden und Indikation der Menolyse

Strahlentherapie 108:203 (1959)

21) HORNYKIEWYTSCH, Th.

Endokrine Behandlung des metastasierenden Mamma-  
carcinoms

Strahlentherapie 109, 1 (1959)

22) PATERSON, R.

Breast cancer

Sonderheft Festschrift Schinz

Fortschr.aus d.Gebiet d.Röntgenstrahlen 75,  
132-137 (1951)

23) KENNEDY, B.J., MIELKE, P.W. and FORTUNY, I.E.

Therapeutic castration versus prophylactic castration  
in breast cancer.

Surg.Gynec.Obstetr. 116, 3:524-540 (1964)

24) BERNDT, H.

Prophylaktische Kastration beim Brustkrebs.

Münch.med.Wschr. 106, 42:1884 (1964)

25) SCHWARZ, K.

Die endokrine Behandlung des Mammakarzinoms.

Münch.med.Wschr. 106, 42:1879 (1964)

26) HUGGINS, Ch.

Hormone in der Krebsbehandlung.

J.Amer.Med.Ass. 141:750 (1949)

27) EMERSON, J., KENNEDY, J. and TAFT, E.B.

Correlation of histological alterations in breast  
cancer with response to hormone therapy.

Cancer 13:1047 (1960)

28) HUGGINS, Ch. and DAO, T.L.

Adrenalectomy and Oophorectomy in treatment of  
advanced carcinoma of the breast.

J.Amer.Med.Ass. 151:1388 (1953)

29) NISSEN-MEYER, R.

Cortisone treatment of metastatic breast cancer  
7. Internat.Krebs-Kongress London Juli 1958

30) SHERLOCK, P. und HARTMANN, H.

Metastasierungstyp bei Brustkrebs und seine Beein-  
flussung durch Nebennierenrindensteroidtherapie.

J.Amer.Med.Ass. 181:313 (1962)

31) ARTZ, P. und MEENA, L.

Über den gegenwärtigen Stand der Behandlung des  
Mammacarcinoms.

Surg.Clin.N.Amer. 42 : 493 (1962)

32) HELMAN, P.

Hormonelle Behandlung des fortgeschrittenen Brust-  
krebses.

S.Afr.med.J. 36:580 (1962)

33) KENNEDY, B.J.

Massive Östrogengaben bei Frauen mit metastasie-  
rendem Brustkrebs in der Praemenopause.

Cancer (Philad.) 15:641 (1962)

34) COUNCIL ON DRUGS

Androgens and estrogens in the treatment of  
disseminated mammary carcinoma.

J.Amer.Med.Ass. 172, 12:1271 (1960)

- 35) SELLEI, C. und KÖRÖS, Z. .  
Interne Behandlung des Mammakarzinoms  
Therapia Hungaria 11, 3:17 (1963)
- 36) LUFT, R. and OLIVECRONA, H.  
Hypophysectomy in man.Experiences in metastatic  
cancer of the breast.  
Cancer 8:261 (1955)
- 37) SCHON, M.  
Psychological effects of hypophysectomy in women  
with metastatic breast cancer.  
Cancer 11:95 (1958)
- 38) BOGASCH, U., KÄSER, H. und KÜNLEIN, H.  
Erfahrungen mit der Radiogoldspickung der Hypophyse  
bei metastasierenden Neoplasmen unter Berücksichti-  
gung des Mammacarcinoms.  
Münchn.Med.Wschr. 3:147 (1961)
- 39) PETER, M.Y., PETTAVEL, J. und ZANDER, E.  
Generalisierter Brustkrebs: Resultate der Implan-  
tation von Radiogold in die Hypophyse.  
Schweiz.med.Wschr. 93:814 (1963)
- 40) HEINZEL, F.  
Klinische Erfahrungen inder Hypophysektomie  
Fortschr.auf d.Gebiet d.Röntgenstrahlen 95:313 (1961)
- 41) DIEMATH, H.E.  
Die Hypophysektomie beim Mammacarcinom. Erfahrungen  
in den USA  
Chir.Praxis 6:571 (1962)

- 42) SCHEER, K.E. und KIAR, E.

Die radiologische Hypophysenausschaltung durch Implantation von Au <sup>198</sup>.

Sonderband zur Strahlentherapie 38:262 (1958)

- 43) SCHEER, K.E. und KIAR, E.

Pituitary implantation with Au <sup>198</sup>. A report of 500 cases.

Nuclear Med. (Stuttgart) 2:143 (1961)

- 44) HARPER, P.V., MOSELY, R.D. und Mitarbeiter

Experimente mit Yttrium-90- Hypophysektomie.

3. Internat.Isotopen-Symposion, Badgastein Jan.58

Sonderband zur Strahlentherapie 38:270 (1958)

- 45) FORREST, A.P.M.

Irridation of the pituitary by the implantation of Yttrium-90.

Symposion der Dtsch.Ges.f.Endokrinologie, Homburg 1960

- 46) EICHHORN, H.J. und LESSEL, A.

Der Aussagewert klinischer Forschungsmethoden für die Auseinandersetzung um die beste Behandlung des Mamma-Karzinoms.

Mediz.Klinik 59, 48:1902 (1964)

- 47) McWHIRTER, R.

The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast.

Brit.J.Radiol. 21:599 (1948)

- 48) HAAGENSEN, C.D.

Carcinoma of the breast.Results of treatment 1935-1942.

Ann.Surg. 134:151 (1951)

49) ENGELSTAD, R.B.

Surgical and radiation treatment of cancer of the breast.

Amer.J.Roentgenol. 60:776 (1948)

50) CRILE, G.

Results of a simplified treatment of breast-cancer.

Surg.Gyn.Obstetr. 118, 3:517 (1964)

51) DEVITT, J.E.

The local control of carcinoma of the breast.

Canad.J.Surg. 6:316 (1963)

52) SALZER, G.

Erfahrungen mit einer eingeschränkten Radikaloperation mit interner Nachbehandlung beim Mammacarcinom.

Zentralbl.f.Chir. (1963)

53) GOFFRINI, P. und BOBBIO, P.

Der Lymphkreislauf der oberen Extremität nach Radikaloperation des Mammacarcinoms und seine Beziehungen zum Sekundärödem des Armes.

Chirurg 35:145 (1964)

54) MUSTARD, R. and alt.

Lymphödem des Armes.

Ann.Surg. 154:282 (1962)

55) KUNZ, H.

Früherkennung, Therapie und Rezidivprophylaxe beim Mammakarzinom.

56) WATSON, T.A., BOND, A.F. and PHILLIPS, A.J.

Schwellung und Funktionsbeeinträchtigung der oberen Extremität nach Mammaradikaloperation.

Surg.Gynec.Obstetr. 116:99 (1963)

57) KIRSCHNER, H.

Klinische Untersuchungen zur Frage des chronischen Lymphödems.

Brun's Beitr.klin.Chirurgie 205:63 (1962)

58) BRITTON, R.C. and NELSON, P.A.

Causes and treatment of postmastectomy lymphedema of the arm. Report of 114 cases.

J.Amer.Med.Ass. 180:95 (1962)

59) GROSS, F., MAHRINGER, W., TREBBIN, H. und BOHLE, A.

Zur Bedeutung der Barrschen Zellkernkörper beim Brustkrebs der Frau.

Dtsch.Med.Wschr. 89, 25:1215 (1964)

60) REGELE, H., KAUFMANN, F., VERDERBER, W. und WASL, H.

Erfahrungen mit Sexchromatin und Hormontherapie beim Mammacarcinom

Wien.Klin.Wschr. 76, 49:871 (1964)

61) HIENZ, H.A.

Zur zellmorphologischen Geschlechtererkennung von Tumoren, speziell Mammacarcinomen.

Wien.Klin.Wschr. 76, 49:862 (1964)

62) SCHWARZACHER, H.G.

Sexchromatin und Chromosomen in normalen Geweben des Menschen.

Wien.Klin.Wschr. 76 49:857 (1964)

63) GROPP, H., WOLF, U. und PERA, F.

Untersuchungen über das Geschlechtschromatin und  
den zugrundeliegenden Chromosomenstatus beim Mamma-  
carcinom.

Wien.Klin.Wschr. 76 49:863 (1964)

## Lebenslauf

17. 9. 1927 In Ansbach als zweiter Sohn des Landgerichtsrates Dr. Otto Geßner und seiner Ehefrau Grete, geb. Stößel geboren.
- 1934 - 1938 Besuch der Volksschule in Ansbach.
- 1938 - 1939 Besuch des Humanistischen Gymnasiums in Ansbach.
- 1939 - 1944 Besuch der Oberschule in Ansbach.
- 1944 - 1945 Schulunterbrechung wegen Kriegsdienstes bei Heimatflak und Arbeitsdienst.
- 1946 - 1947 Besuch der Oberschule in Ansbach.
- März 1947 Reifeprüfung.
- 1947 - 1949 Vorklinisches Studium an der Philos.-Theologischen Hochschule in Bamberg.
- 1949 - 1954 Medizinstudium an der Universität Erlangen.
- Herbst 1951 Ärztliche Vorprüfung in Erlangen.
- Sommer 1954 Medizinisches Staatsexamen in Erlangen.
- Sept. 1954
- Dez. 1955 als Pflichtassistent an der II. Med.Klinik Nürnberg.
- Dez. 1955
- Febr. 1957 als Hilfsarzt und Assistenzarzt an der II. Med.Klinik Nürnberg.
- Febr. 1957
- Sept. 1957 als Assistenzarzt am Pathol.Institut in Nürnberg.
- Seit 1957 als Assistenzarzt an der Chirurgischen Klinik in Augsburg.
- Seit März 1955 verheiratet mit der Apothekerin Renate, geb. Kern.  
Vier Kinder, geboren 1956, 1958, 1959, 1963.

Im Anschluß an meine Ausführungen sei es mir noch erlaubt, Herrn Professor Dr. Z e n k e r und dem Direktor der Chirurgischen Klinik Augsburg, Herrn Dr. M a c k , für das freundliche Entgegenkommen und für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie auch für ihre wertvolle Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.





